

Funktionalisierte Inhibitoren
der
New Permeability Pathways
in malariainfizierten
Erythrozyten

Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Pharmazie
der PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von
Iljana Sonja Steiner
aus Coburg

Marburg (Lahn) 2016

Erstgutachter: Prof. Dr. Martin Schlitzer

Zweitgutachter: Dr. Stefan Baumeister

eingereicht am: 31.03.2016

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2016

Hochschulkennziffer: 1180

*Wo Andere eine Mauer sehen,
da sehen Wir ein Fenster*
American Horror Story – Coven

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	8
1.1 Fakten über Malaria	8
1.2 Wirkstoffklassen gegen Malaria	9
1.3 Lebenszyklus der Malariaerreger	13
1.4 Auswirkungen einer Malariaerkrankung	15
1.5 Was sind <i>New Permeability Pathways</i> ?	16
1.6 Inhibitoren der <i>New Permeability Pathways</i>	17
2 Aufgabenstellung	20
3 Ergebnisse und Diskussion	21
3.1 Das biologische Testsystem	21
3.2 Biotinderivate	23
3.2.1 Synthese	25
3.2.2 Ergebnisse	28
3.3 Benzoessäurederivate	34
3.3.1 Synthese	34
3.3.2 Ergebnisse	44
3.4 Thiazolidin-2,4-dionderivate	50
3.4.1 Synthese	51
3.4.2 Ergebnisse	52
3.5 Vergleich der synthetisierten Verbindungen mit bekannten NPP-Inhibitoren	60
4 Zusammenfassung und Ausblick	69
5 Experimentalteil	73
5.1 Vorbemerkungen	73
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	76
5.3 Synthetisierte Verbindungen	79
Anhang	179
A Liste aller inhibitorischen Werte der synthetisierten Substanzen im biologischen Testsystem (nach Lfd.-Nr.)	179
B Strukturformelverzeichnis	182

Literaturverzeichnis	188
Lebenslauf	191
Eidesstattliche Erklärung	192
Danksagung	193

Abkürzungsverzeichnis

A+	Blutgruppe A+
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
ADP	Adenosindiphosphat
äq	Äquivalent
aq.	wässrig
ar	aromatisch
ATP	Adenosintriphosphat
ca	cycloalkyl
CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane regulator</i>
CH ₃ CN	Acetonitril
CIC-2	<i>chloride channel family member 2</i>
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDT	1,1,1-Trichlor-2,2-bis(4-chlorphenyl)ethan
DIC	Differentialinterferenzkontrast
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTG	<i>Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin</i>
EAAT3	<i>excitatory amino acid transporter</i>
EDDA	Ethan-1,2-diammoniumdiacetat
EI	Elektronenstoßionisation
ER	endoplasmatisches Retikulum
ESI	Elektrosprayionisation
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FPIX	Ferriprotoporphyrin IX
ges.	gesättigt
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBB	Wasserstoffbrückenbindung
HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)ethansulfonsäure
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ICAC	<i>intermediate conductance anion channel</i>
I-Effekt	induktiver Effekt

Inhib.	Inhibition
IPP	Isopentenyl-Diphosphat
IR	Infrarotspektrometrie
IRC	<i>inward rectifying channel</i>
IRCAC	<i>inward rectifying conductance anion channel</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
lq.	flüssig
Me	Methyl
M-Effekt	mesomerer Effekt
MeOH	Methanol
MMV	<i>Medicines for Malaria Venture</i>
MS	Massenspektrometrie
n.g.	nicht getestet
NEM	<i>N</i> -Ethylmorpholin
NEt ₃	Triethylamin
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NPP	<i>New Permeability Pathways</i>
NSCC	<i>non-specific cation channel</i>
ORCC	<i>outward rectifying conductance channel</i>
ORLCAC	<i>outwardly rectifying large conductance anion channel</i>
<i>P.</i>	Plasmodium
PDXK	Pyridoxal-Kinase
<i>Pf</i> ATP6	membranständige Ca-ATPase des <i>P. falciparum</i>
<i>Pf</i> EMP	<i>P. falciparum</i> Erythrozyten Membran Protein
PLP	Pyridoxal-5-Phosphat
ppm	<i>parts per million</i>
PSAC	<i>plasmodial surface anion channel</i>
PyBop	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute medium</i>
RT	Raumtemperatur
SAR	Struktur-Wirkungsbeziehung
SCAC	<i>small conductance anion channel</i>
SGLT	Na ⁺ -Glucose-Cotransporter
SMVT	Natrium abhängiger Multivitamin-Transporter
S _N Ar	Nukleophile Substitution am Aromaten
sp ²	sp ² -hybridisiert
TFA	Trifluoressigsäure
V.	Versuch
VDAC	spannungsabhängiger Anionen-Kanal
WWE	Wechselwirkungseigenschaften
δ	chemische Verschiebung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahl verschiedener Hypothesen zur strukturellen Beschaffenheit der NPP.^[23,30]	17
Tabelle 2: Bedeutung der Symbole zur Bewertung der Testergebnisse.	22
Tabelle 3: Kupplungsexperimente mit (1-Naphthyl)phenylamin (36).	26
Tabelle 4: Gegenüberstellung und Bewertung der Testergebnisse von Biotinderivaten bei einer Konzentration von 100 µM.	29
Tabelle 5: Syntheseexperimente zur Darstellung von 13.	35
Tabelle 6: Syntheseroute am Beispiel der Umsetzung von 70 mit 75 zu N-(2-Bromethyl)-5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid (76).	38
Tabelle 7: Übersicht der Aminolysebedingungen.	42
Tabelle 8: Gegenüberstellung und Bewertung der Testergebnisse von 5-Nitrobenzoesäurederivaten bei einer Konzentration von 100 µM.	44
Tabelle 9: Vergleich der inhibitorischen Wirkung [%] verschiedener fluoreszierender Nitro- und Sulfamoylgruppen tragenden Testsubstanzen bei verschiedenen Konzentrationen.	46
Tabelle 10: Gegenüberstellung der inhibitorischen Wirkung [%] von Testsubstanzen mit Carbonsäureester- und Carbonsäureamidfunktion bei einer Konzentration von 100 µM.	49
Tabelle 11: Vergleich der inhibitorischen Wirkung [%] von 23 mit dem entsprechenden Rhodanin-derivat 112 und Thiazolidin-2,4-dionderivat 113 bei verschiedenen Konzentrationen.	52
Tabelle 12: Übersicht der inhibitorischen Wirkung [%] weiterer 1-Aminohydantoin-, Rhodanin- und Thiazolidin-2,4-dionderivate bei verschiedenen Konzentrationen.	53
Tabelle 13: Gegenüberstellung und Bewertung der Testergebnisse von Thiazolidin-2,4-dionderivaten bei einer Konzentration von 100 µM.	54
Tabelle 14: Gegenüberstellung der inhibitorischen Wirkung [%] der besten Thiazolidin-2,4-dionderivate.	57
Tabelle 15: Vergleich der inhibitorischen Wirkung [%] von N-substituierten und N-unsubstituierten Thiazolidin-2,4-dionderivaten bei verschiedenen Konzentrationen.	59
Tabelle 16: Inhibitorische Werte [%] der Verbindung 44 bei verschiedenen Konzentrationen.	70
Tabelle 17: Inhibitorische Werte [%] der fluoreszierenden Verbindungen 101 und 102 bei verschiedenen Konzentrationen.	71
Tabelle 18: Gegenüberstellung der Testergebnisse des wirksamsten Thiazolidin-2,4-dionderivats (150) und NPPB (13) bei verschiedenen Konzentrationen.	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verbreitung und Eliminationsstatus der Malaria.^[2]	8
Abbildung 2: Resistenzstatus von Malaria übertragenden Stechmücken gegen Pyrethroide.^[1]	9
Abbildung 3: Strukturformeln zugelassener Wirkstoffe gegen Malaria nach Rote Liste online.	10
Abbildung 4: Beispiele weiterer Wirkstoffe zur Behandlung von Malaria.	12
Abbildung 5: Empfohlene Chemoprophylaxe der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) 2015.^[15]	12
Abbildung 6: Lebenszyklus der Plasmodien modifiziert nach MMV.^[19]	14
Abbildung 7: Auswahl dokumentierter NPP-Inhibitoren.	18
Abbildung 8: Grundstrukturen der ausgewählten Substanzklassen.	20
Abbildung 9: Wirkung des osmotischen Drucks auf das Erscheinungsbild von Erythrozyten.	21
Abbildung 10: Mikroskopische Aufnahmen von <i>P. falciparum</i>-infizierten Erythrozyten.	22
Abbildung 11: Panthothensäure (32) und Biotin (33).	23
Abbildung 12: Sulfo-NHS-SS-Biotin (34).	23
Abbildung 13: Gegenüberstellung von Phlorizin (29) und Dapagliflozin (35)	24
Abbildung 14: Strukturformeln der bekannten NPP-Inhibitoren.	28
Abbildung 15: Mikroskopische Aufnahmen von infizierten und nicht-infizierten Erythrozyten mit und ohne Zugabe von Testsubstanzen.	33
Abbildung 16: Auswahl bekannter NPP-Inhibitoren mit Benzoessäuregrundstruktur.	34
Abbildung 17: Die Verbindungen 87 und 88.	43
Abbildung 18: Mikroskopische Aufnahmen von infizierten und nicht-infizierten Erythrozyten mit und ohne Zugabe von Testsubstanzen	48
Abbildung 19: Auswahl an NPP-Inhibitoren mit Dantrolen-Grundstruktur.	51
Abbildung 20: Strukturformeln der Verbindung 150 sowie der bekannten NPP-Inhibitoren 13, 14, 18 und 19.	61
Abbildung 21: Überlagerung (grau-pink) des Thiazolidin-2,4-dionteils mit dem zentralen Aromaten der Verbindung 19	62
Abbildung 22: Überlagerung (grau-pink) des Pyridinrings der Verbindung 150 mit dem zentralen Aromaten der Verbindung 19.	64
Abbildung 23: Durch die Überlagerung (grau-pink) inspirierter Derivatisierungsvorschlag (bunt).	65
Abbildung 24: Überlagerung (grau-pink) des Phenylrings der Verbindung 150 mit dem zentralen Aromaten der Verbindungen 18 und 19.	66
Abbildung 25: Durch Überlagerung (grau-pink) inspirierte Vorschläge zur Derivatisierung (bunt).	67

Abbildung 26: Grundstrukturen der ausgewählten Substanzklassen.....	69
Abbildung 27: Derivatisierungsvorschläge für Verbindung 150.	72

1 Einleitung

1.1 Fakten über Malaria

Malaria ist eine Protozoenerkrankung, die durch Stechmücken (der Gattung *Anopheles*) übertragen werden kann.

Im Jahr 2015 kam es zu ca. 214 Millionen Neuerkrankungen. Es starben schätzungsweise 438 000 Menschen weltweit an eben dieser Krankheit, etwa 306 000 davon waren Kinder unter 5 Jahren. Die Mehrheit (ca. 90 %) der Todesfälle ereignete sich im afrikanischen Raum, gefolgt von Südostasien (ca. 7 %) und der östlichen Mittelmeerregion (ca. 2 %). Diese geographische Verteilung liegt nicht nur in der schlechteren Versorgung der Entwicklungsländer mit Nahrungs- und Arzneimitteln begründet, sondern ergibt sich v.a. aus dem Verbreitungsgebiet der Malaria (**Abbildung 1**).^[1]

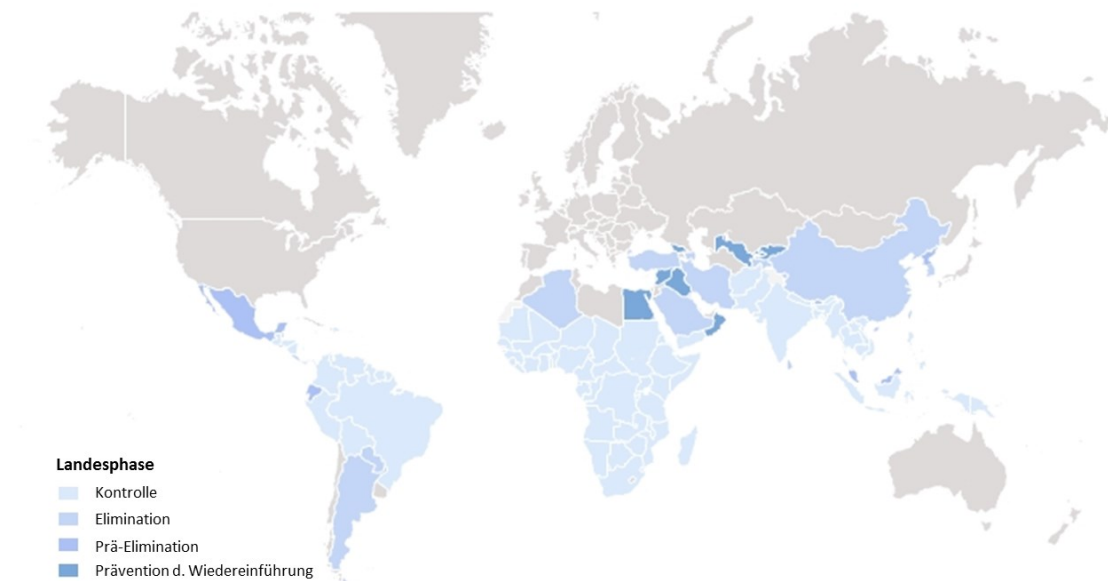


Abbildung 1: Verbreitung und Eliminationsstatus der Malaria.^[2]

Erstmals (!) wurden in 2015 keine indigenen Malariafälle im großeuropäischen Raum (EU, Balkan, Türkei, Israel, Südkaukasus, Zentralasien, Russland) registriert. Dies zeigt deutlich, dass Malaria kein reines Problem der weit entfernten “Dritte-Welt-Länder” ist. Noch bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts war Malaria auch in Deutschland verbreitet. Neben der Trockenlegung von Sumpf- u. Feuchtgebieten (den Brutstätten von Mücken) konnte die Krankheit hierzulande durch den großflächigen Einsatz des Insektizids DDT

und des Arzneistoffs Chloroquin ausgerottet werden. Zunehmende Resistenzentwicklung gegen diese Substanzen machte jenes Vorgehen in vielen anderen Teilen der Welt erfolglos. Heute zeigen Stechmücken Resistenzen gegen mindestens eine Klasse der gängigsten Insektizide (z.B. DDT, Pyrethroide) in 60 von 78 Ländern, die solche Resistenzentwicklungen überwachen (**Abbildung 2**).^[1,3,4]

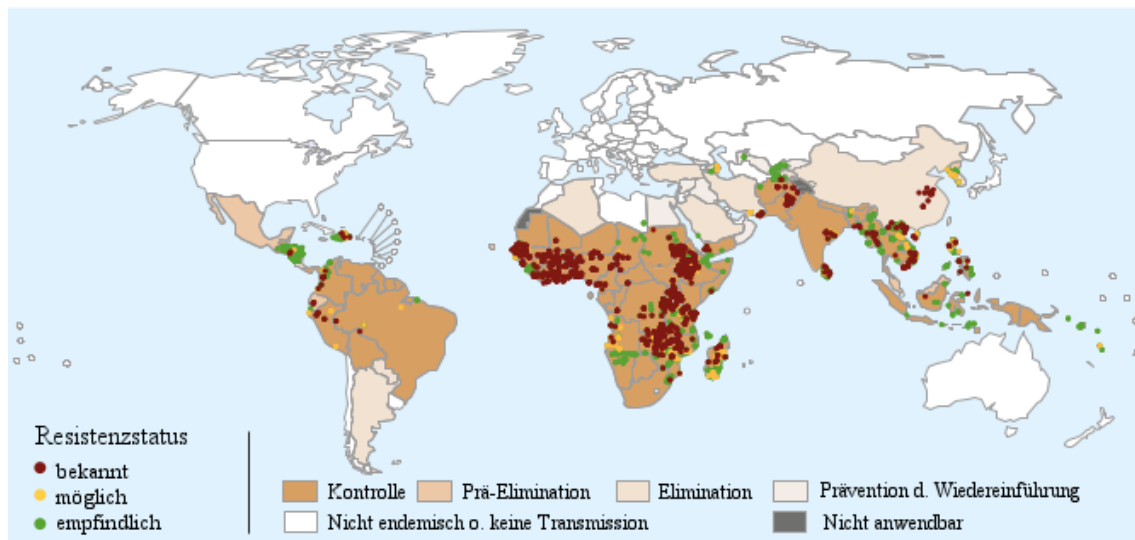


Abbildung 2: Resistenzstatus von Malaria übertragenden Stechmücken gegen Pyrethroide.^[1]

Datenerhebung erfolgte durch Standard-Insektizid-Bioassays seit 2010. Falls verschiedene Insektizide, Mückenarten oder Zeitpunkte kontrolliert worden sind, wird hier der höchste Resistenzstatus angegeben (modifiziert nach WHO).

Außerdem wurde 2015 bestätigt, dass der Malariaerreger *P. falciparum* nun schon in fünf Ländern Südasiens resistent gegen Artemisinin ist.^[1,5] Artemisinin ist Ausgangsstruktur einiger der heute wirksamsten Antimalariamittel, die v.a. auch bei schwerwiegenden Krankheitsverläufen und der Therapie der zerebralen Malaria verwendet werden. Da der Vorrat wirksamer Arzneistoffe also stetig schrumpft, ist die Suche nach neuen Wirkstoffen unerlässlich.

1.2 Wirkstoffklassen gegen Malaria

In Deutschland sind momentan nur 6 Präparate zur Behandlung der Malaria zugelassen. Diese enthalten Chloroquin (1) oder Mefloquin (2) als Einzelstoffe, bzw. die fixen Kombinationen Piperaquin (3) und Dihydroartemisinin (4), Atovaquon (5) und Proguanil (6) sowie Artemether (7) und Lumefantrin (8) (**Abbildung 3**).^[6]

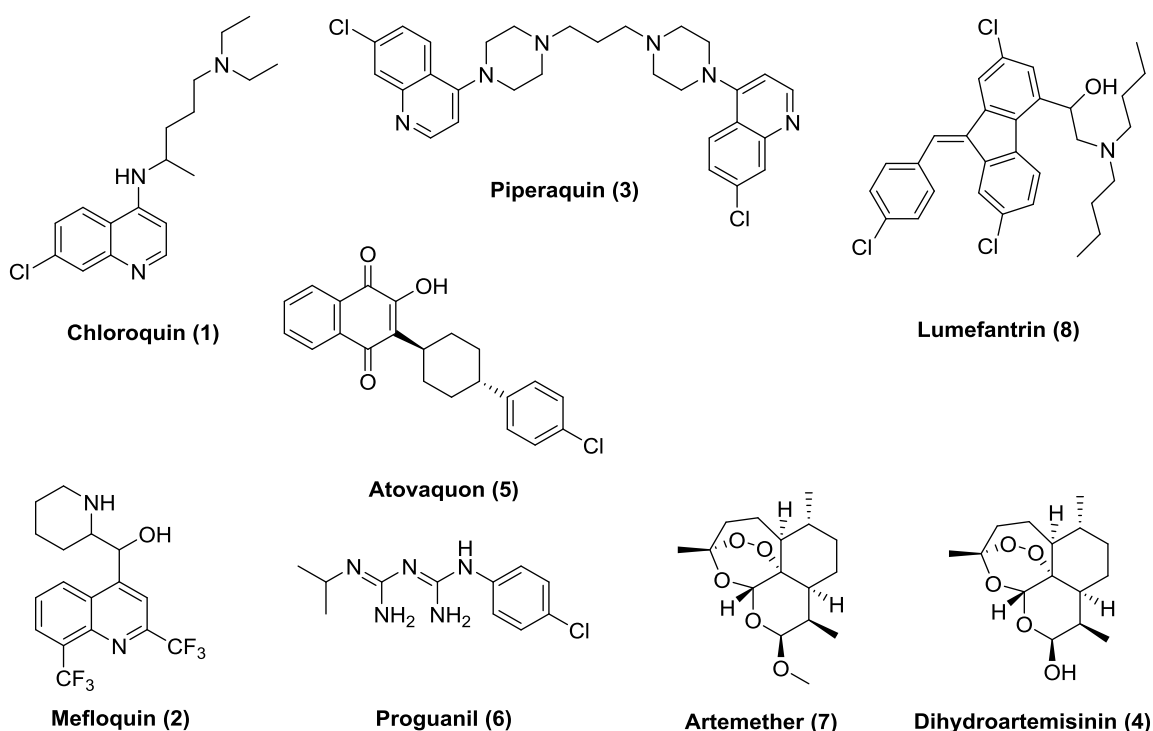


Abbildung 3: Strukturformeln zugelassener Wirkstoffe gegen Malaria nach *Rote Liste online*.

Chloroquin (1) ist eine allgemein gut verträgliche Substanz (auch für Schwangere und Kinder)^[6] aus der Klasse der 4-Aminochinoline, deren Wirkmechanismus bis heute nicht vollständig geklärt ist. Es bildet Komplexe mit Ferriprotoporphyrin IX (FPIX) (ein Abfallprodukt des Hämoglobinabbaus). So kann FPIX nicht mehr in das für den Parasiten ungiftige Hämozin umgewandelt werden. Darüber hinaus scheinen die Chloroquin-FPIX-Komplexe mit noch unbekannten Strukturen in den Membranen des Protozoen zu interagieren und so die Endocytose von Hämoglobin in den Parasiten zu stören.^[4,7,8] Vor kurzem wurde gezeigt, dass Chloroquin (1) auch an die Pyridoxal-Kinase (PDXK) des Parasiten (*P. vivax*) bindet.^[9] Diese Transferase phosphoryliert Vitamin B₆ zu Pyridoxal-5-Phosphat (PLP), einem der wichtigsten Co-Faktoren in mehr als 140 verschiedenen enzymatischen Reaktionen, wie der Transaminierung und der Decarboxylierung.^[10] Es ist daher möglich, dass die Inhibition der PDXK mitverantwortlich für die gute Wirksamkeit der 4-Aminochinoline ist. Chloroquin (1) hemmt jedoch nicht die humane PDXK. Dies könnte ein Grund für das geringe Nebenwirkungspotential des Wirkstoffs (in therapeutischen Dosen) sein.^[9]

Das 4-Aminochinolin-Dimer Piperaquin (**3**) hat vermutlich denselben Wirkmechanismus wie die anderen 4-Aminochinoline.^[4]

Auch für Arylaminoalkohole wie Mefloquin (**2**) und Lumefantrin (**8**) vermutet man eine ähnliche Wirkung auf den vesikulären Transport in den Protozoen wie bei Chloroquin.^[4,11]

Dihydroartemisinin (**4**) und Artemether (**7**) sind Vertreter der Artemisinine. Seit langer Zeit ist für diese Substanzklasse der Wirkmechanismus über eine sogenannte “iron-triggered-cluster-bomb” postuliert, die Bildung eines C-Radikals durch Spaltung der Peroxidstruktur via Fe(II) aus dem Hämoglobin. Eine anschließende Alkylierung von Häm oder Proteinen wird diskutiert. Ein C-Radikal adressiert als hochreaktive Spezies vermutlich nicht nur eine Zielstruktur. Weitere Hypothesen beschreiben die unwahrscheinlichere Hemmung der Elektronentransportkette in der Mitochondrienmembran als primäres *target* der Artemisinine, die Inhibition einer membranständige Ca-ATPase (*Pf*ATP6) im endoplasmatischen Retikulum (ER) sowie die Anreicherung der Artemisinine in der Membran des Parasiten oder seiner Nahrungsvakuole bis zur Membran-Ruptur. Nach neuesten Erkenntnissen existieren über 120 Proteine in verschiedenen Kompartimenten (u.a. dem Cytosol, der Nahrungsvakuole und verschiedenen Membranen) an die Artemisinine binden könnten.^[4,8,12]

Der Wirkmechanismus von Atovaquon (**5**) dagegen ist bekannt: Es hemmt den Elektronen-Transport in der Atmungskette durch Imitation des Ubichinons.^[8,13]

Proguanil (**6**) ist das *Prodrug* von Cycloguanil, einem Hemmstoff der Dihydrofolat-Reduktase und hindert den Parasiten somit an der Synthese essentieller Folsäure.^[8,13] Darüber hinaus ist bekannt, dass ein synergistischer Effekt von Proguanil (**6**) mit Atovaquon (**5**) existiert. Der Parasit scheint sein Membranpotential bei Inhibition der normalen Elektronen-Transportkette durch Aktivierung eines alternativen Pfads noch eine Weile aufrecht erhalten zu können. Dabei soll ADP durch einen membranständigen Transporter gegen ATP ausgetauscht werden. Offenbar nimmt Proguanil (**6**) dem Protozoen diese Möglichkeit, was einen schnelleren Zusammenbruch des Membranpotentials bedingt.^[8,14]

Off-label werden zur Behandlung der Malaria auch weitere Wirkstoffklassen eingesetzt (**Abbildung 4**).

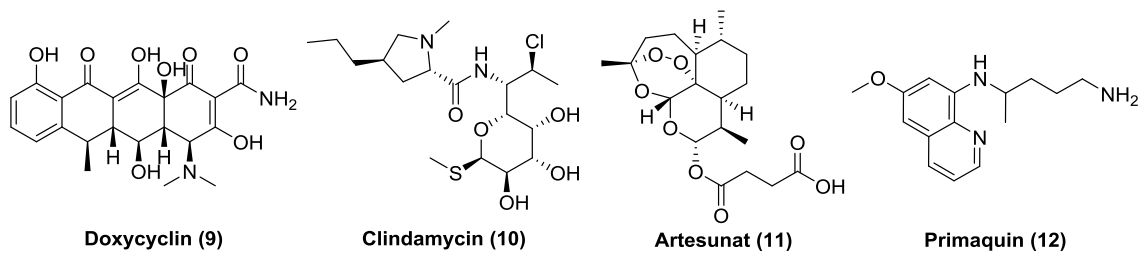


Abbildung 4: Beispiele weiterer Wirkstoffe zur Behandlung von Malaria.

Häufig werden Antibiotika wie Doxycyclin (**9**) oder Clindamycin (**10**) unterstützend verordnet. Soweit die Phototoxizität von Doxycyclin (**9**) seine Anwendung nicht ausschließt, kann es auch zur Malariaprophylaxe verwendet werden. Antibiotika hemmen vermutlich die Proteinbiosynthese im Apikoplasten des Protozoen und dadurch auch die nachfolgenden Synthesen von z.B. Fettsäuren und Isopentenyl-Diphosphat (IPP).^[4] Zur Monotherapie eignen sich Antibiotika wegen ihrer verzögert einsetzenden Wirkung (*delayed-death-effect*) nicht (**Abbildung 5**).

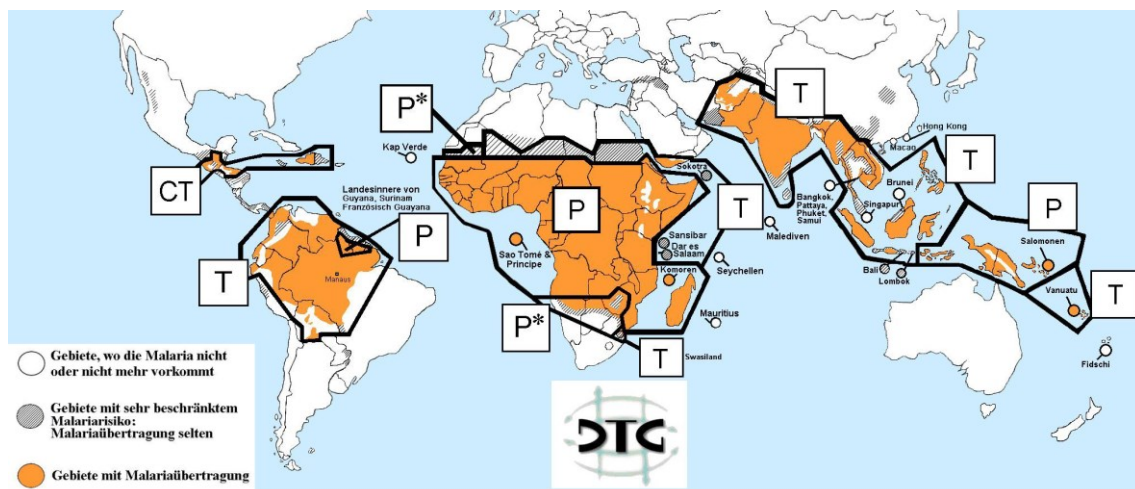


Abbildung 5: Empfohlene Chemoprophylaxe der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) 2015.^[15]

P: Chemoprophylaxe mit Atovaquon/Proguanil oder Doxycyclin oder Mefloquin; P*: saisonale Chemoprophylaxe mit Atovaquon/Proguanil oder Doxycyclin oder Mefloquin, ansonsten Notfalltherapie Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin; T: Notfalltherapie Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin, keine Chemoprophylaxe empfohlen; CT: Chloroquin zur Notfalltherapie, keine Chemoprophylaxe empfohlen (modifiziert nach DTG).^[15]

In der Notfalltherapie der komplizierten Malaria nach Leitlinie findet Artesunat (**11**) aus der Wirkstoffklasse der Artemisinine Einsatz (siehe **Abbildung 4**).^[16]

Besonders hervorzuheben ist außerdem das 8-Aminochinolin Primaquin (**12**) (siehe **Abbildung 4**). Auch sein Wirkmechanismus ist noch nicht aufgeklärt. Es wird diskutiert, ob Metabolite des Primaquins (**12**) mit Chinonimin-Struktur einen Ubichinon-antagonistischen Effekt ausüben und somit auf die Atmungskette wirken.^[8,17] Außerdem wurde auch von einer starken Inhibition der PDXK berichtet. Allerdings wirkt Primaquin (**12**) im Vergleich zu Chloroquin (**1**) nicht selektiv. Tatsächlich wird die humane PDXK sogar noch stärker gehemmt, als die des Malariaerregers (*P. vivax*). Dies könnte ein Grund für die schlechte Verträglichkeit und besonders gute Wirksamkeit der Substanz sein.^[9] Primaquin (**12**) ist der zurzeit einzig eingesetzte Wirkstoff gegen sogenannte Hypnozoiten, ein spezielles Stadium des Lebenszyklus einiger Arten der Malaria-verursachenden Protozoen.

1.3 Lebenszyklus der Malariaerreger

Malaria ist, wie erwähnt, eine parasitäre Infektionskrankheit, die durch Mücken übertragen wird. Es sind derzeit fünf Erreger der Gattung *Plasmodium* bekannt, die zu einer klinisch relevanten Malariaerkrankung beim Menschen führen: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und *P. knowlesi*.

Noch bis vor wenigen Jahren war postuliert worden, dass *P. knowlesi* als Erreger der Malaria bei Affen für den Menschen nicht infektiös sei. Dies musste mittlerweile revidiert werden. Im Jahr 2014 wurde ein Fall von einer natürlich erworbenen Infektion mit *P. cynomolgi*, einem weiteren Malaria-Parasit der Affen, veröffentlicht. Es besteht durchaus die Gefahr, dass auch andere Plasmodien-Arten beim Menschen zu einem ernsthaften Krankheitsausbruch führen können. Allen voran fünf weitere Erreger von Affen-Malaria (*P. brasilianum*, *P. eylesi*, *P. inui*, *P. schwetzi* und *P. simium*), deren prinzipielle Übertragbarkeit auf den Menschen seit 1960 bekannt ist.^[18]

Je nach Erreger unterscheiden sich der Schweregrad der Symptome (Fieber, Kopf- u. Gliederschmerzen, usw.), der Rhythmus der Fieberschübe und die Fähigkeit Hypnozoiten zu bilden. Allen Plasmodien gemein ist der getrennte Entwicklungszyklus: Die sexuelle Vermehrung findet in der Mücke statt, die ungeschlechtliche im Menschen (**Abbildung 6**).

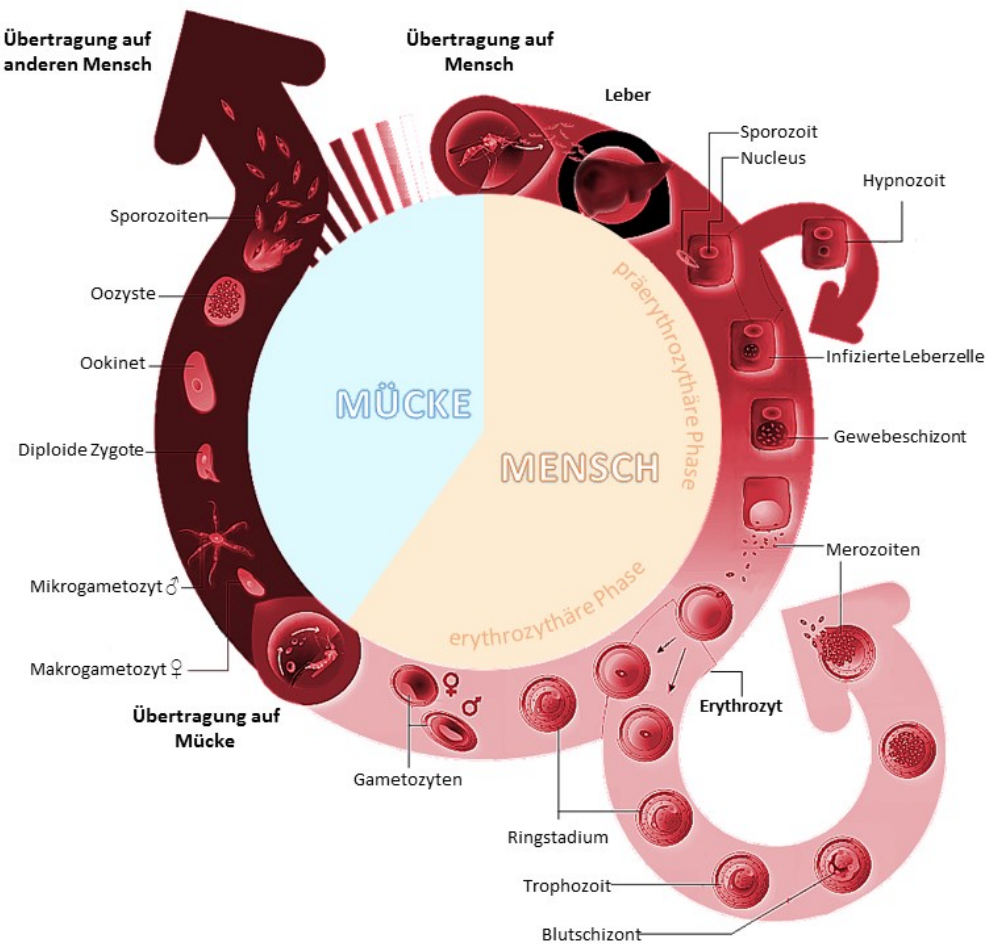


Abbildung 6: Lebenszyklus der Plasmodien modifiziert nach MMV.^[19]

Durch den Stich der Mücke gelangt der Parasit in Form so genannter Sporozoiten in die Blutbahn und somit in die Leber. Dort befällt er Leberzellen und entwickelt sich zu einem Gewebeschizonten weiter, der je nach Art mehrere tausend Merozoiten enthält. Dies wird als präerythrozytäre Phase bezeichnet. *P. vivax* und *P. ovale* können in diesem Stadium Hypnozoiten bilden, die in der Leberzelle eine Art "Dornröschenschlaf" von bis zu zwei (*P. vivax*) oder fünf (*P. ovale*) Jahren halten können. Ansonsten kommt es je nach Erreger 8-30 Tage nach der Infektion zur Ruptur des Schizonten und damit zur Freisetzung der Merozoiten ins Blut. Sobald die Merozoiten in Erythrozyten eindringen, beginnt die erythrozytäre Phase und somit die asexuelle Vermehrung des Parasiten. Über die Zwischenstufe des Ringstadiums und des Trophozoits entsteht ein Blutschizont, dessen Ruptur wieder zur Freisetzung von Merozoiten führt und der erythrozytäre Kreislauf beginnt erneut. Das damit verbundene Platzen der Erythrozyten setzt zahlreiche Substanzen frei, was eine Interleukin-Antwort auslöst und sich durch heftige Fieberschübe äußert. Bei *P. falciparum* und *P. knowlesi* verlaufen diese unregelmäßig, *P. vivax* und *P. ovale*

zeigen einen regelmäßigen 48 Stunden, *P. malariae* einen 72 Stunden Rhythmus. Einige Merozoiten entwickeln sich im Erythrozyten zu geschlechtlichen Formen, den Gametozysten, die auf den Menschen keinen weiteren Einfluss haben. Werden sie jedoch von einer Mücke aufgenommen, pflanzen sie sich fort, bilden neue Sporozoiten und der Lebenszyklus des Plasmodiums schließt sich.^[20,21]

1.4 Auswirkungen einer Malariaerkrankung

Neben Krankheitsgefühl und Fieberschüben kann eine Infektion mit Malaria auch zur schwerwiegenden Schädigung verschiedener Organe (besonders von Leber, Niere und Gehirn), bis hin zum Tod führen. Dies wird v.a. durch vorangegangene Thrombenbildung und den Verschluss kleinerer Blutgefäße verursacht. Dazu kommt es, weil das Eindringen eines Merozoiten in das rote Blutkörperchen zu Veränderungen der Form des Erythrozyten und seiner Membranstruktur führt.

Eine der bekanntesten Veränderungen ist die Ausbildung so genannter *knobs*, eine Anhäufung von Proteinen des *P. falciparum* an und in die Erythrozytenmembran, die wie kleine Noppen (= *knobs*) auf den infizierten Erythrozyten erscheinen. Diese Ausbuchtungen tragen *P. falciparum*-Erythrozyten-Membran-Proteine (PfEMP-1) an ihren Oberflächen, die zur Adhäsion des infizierten Erythrozyten an die Wand der Blutgefäße führen. Dieses Anheften schützt den Protozoen einerseits vor Phagozytose in der Milz und ist andererseits die Ursache für den Verschluss von Blutkapillaren und damit ein Hauptgrund für die lebensbedrohlichen Folgen einer Infektion mit *P. falciparum*.^[22,23]

Abgesehen von mikroskopisch sichtbaren Veränderungen im Erscheinungsbild der infizierten Erythrozyten ist die veränderte Durchlässigkeit ihrer Membran für verschiedene Substanzen lange bekannt. Der Stellenwert dieser Tatsache für den Parasiten wird noch diskutiert. Neben dem Verdauen des Hämoglobins (als Quelle für verschiedene Aminosäuren) scheint der externe Bezug zusätzlicher Substrate wie z.B. Panthotensäure für das Plasmodium sehr bedeutend zu sein. Außerdem wird vermutet, dass auch die Möglichkeit Lactat nach außen transportieren zu können für den Protozoen vorteilhaft ist. Jenes Phänomen der veränderten Membran-Durchlässigkeit ist unter dem Begriff *Novel Permeation Pathways* bzw. *New Permeability Pathways* (NPP) zusammengefasst worden.^[24,25]

1.5 Was sind *New Permeability Pathways*?

Im Lauf der letzten Jahrzehnte konnte gezeigt werden, dass verschiedene Monosaccharide, Aminosäuren, Nukleoside, organische und anorganische Ionen, sowie einige weitere Substanzen die Membran infizierter Erythrozyten passieren können. Dabei werden kleinere Anionen deutlich bevorzugt. Im Fall von Aminosäuren zeigten Hydroxy-Gruppen tragende Aminosäuren eine schlechtere Aufnahme gegenüber den hydrophoberen Analoga (Threonin < Valin, Serin < Alanin). NPP unterscheiden für gewöhnlich nicht zwischen Enantiomeren, sie lassen beispielsweise L- u. D-Glucose, sowie L- u. D-Alanin gleichermaßen passieren. Ausnahmen wurden bei der NPP-Inhibition durch einige Arylaminobenzoesäurederivate mit Stereozentrum entdeckt. Über diese Befunde hinaus ist man sich aber über die meisten Hypothesen die NPP betreffend uneins.^[23–25]

Eine der Fragen ist, ob die NPP, ähnlich wie die *knobs* aus Proteinen des Parasiten bestehen, oder ob der Protozoe endogene, stillgelegte Strukturen des Erythrozyten aktiviert. So konnte kürzlich nachgewiesen werden, dass der humane Glutamatttransporter EAAT3 in infizierten Erythrozyten aktiviert wird. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass Parasiten-Proteine an der Entstehung der NPP beteiligt sind, welchen Anteil sie jedoch an der NPP-Struktur haben ist noch nicht ausreichend beschrieben.^[23–28]

Eine andere Frage ist um was es sich bei den NPP strukturell betrachtet eigentlich handelt. Bedingt durch die Vielfalt an Substraten, sind hierzu verschiedenste Hypothesen aufgestellt worden. Diskutiert werden beispielsweise die Beteiligung tubulärer Strukturen oder Vesikel, vor allem aber auch die Bildung oder Aktivierung von Transportern, Poren und Ionenkanälen.^[23–25,28,29]

Zur Standard-Methode der Erforschung der NPP etablierte sich der *Patch-clamp* Test. Dabei wird eine mit Lösung gefüllte Mikropipette an eine Zellmembran angelegt. Je nach Versuchsanordnung wird die Pipette entweder an die Membran einer ganzen Zelle, oder einen abgetrennten Membranabschnitt angebracht. Es werden also Ionenströme zwischen der Pipettenlösung und der Zelle, bzw. der Badlösung erfasst. Somit können Rückschlüsse auf den Ionentransport durch die Membran und damit verbunden, auf die Art der Pore oder des Kanals getroffen werden. Die Durchführung und Parameter der *Patch-clamp* Tests variieren aber je nach Arbeitsgruppe sehr stark, so dass völlig unterschiedliche NPP-Kanalarten postuliert worden sind (**Tabelle 1**).^[23,25,30]

Tabelle 1: Auswahl verschiedener Hypothesen zur strukturellen Beschaffenheit der NPP.^[23,30]
 PSAC = *plasmoidal surface anion channel*, ClC-2 = *chloride channel family member 2*, IRC = *inward rectifying channel*, ORCC = *outward rectifying conductance channel*, NSCC = *non-specific cation channel*, ICAC = *intermediate conductance anion channel*, SCAC = *small conductance anion channel*, ORLCAC = *outwardly rectifying large conductance anion channel*, CFTR = *cystic fibrosis transmembrane regulator*, IRCAC = *inward rectifying conductance anion channel*.

<i>Hypothesen</i>	<i>Anionenkanal</i>	<i>Kationenkanal</i>	<i>Andere</i>
1.	PSAC	-	-
2.	ClC-2, IRC, ORCC	NSCC	-
3.	ICAC, SCAC, ORLCAC	-	-
4.	CFTR, IRCAC	-	Pore oder undefinierter Kanal
5.	-	-	2 Poren, die für unterschiedliche Substrate durchlässig sind

Es ist daher nicht auszuschließen, dass es sich bei mehreren dieser Kanäle um ein und denselben, z.B. Anionenkanal, handelt, der lediglich unterschiedliche Namen trägt. Auch steht der Beweis noch aus, ob es sich bei all jenen entdeckten Kanälen tatsächlich um NPP handelt.

1.6 Inhibitoren der *New Permeability Pathways*

Mittlerweile ist eine Vielzahl an NPP-inhibierenden Substanzen bekannt (**Abbildung 7**). Die folgende **Abbildung 7** erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, zeigt jedoch Substanzen auf, die sehr gute Hemmstoffe der NPP, oder für deren Erforschung von Bedeutung sind.

Die bekanntesten und am häufigsten verwendeten NPP-Inhibitoren sind sicherlich NPPB (**13**) und Furosemid (**14**). Auch Derivate dieser Substanzen (z.B. NPBB (**15**), MENB (**16**), NDPB (**17**), H156 (**18**) und H158 (**19**)) erwiesen sich als gute Hemmstoffe. Mit IC₅₀-Werten von 40 nM bis 11 µM zählt die Stoffklasse der 2-Aminobenzoesäuren bislang zu den wirksamsten Inhibitoren der NPP. Darüber hinaus findet Furosemid (**14**) Anwendung als Arzneistoff. Das Schleifendiuretikum hemmt Na⁺-K⁺-2Cl⁻-Transporter in der Niere.^[21,31–33]

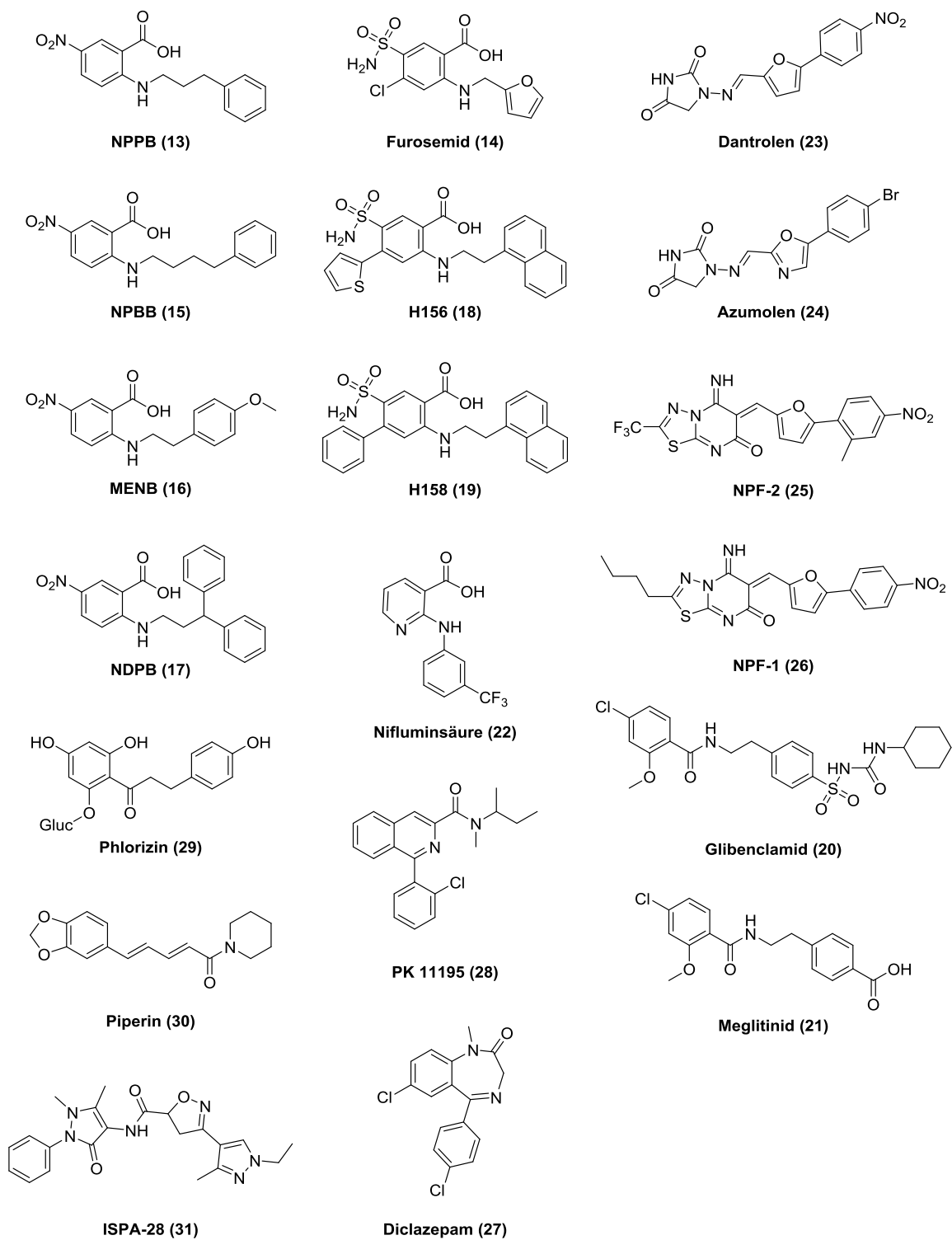


Abbildung 7: Auswahl dokumentierter NPP-Inhibitoren.

Furosemid (**14**) ist allerdings nicht der einzige Arzneistoff mit Wirkung auf die NPP. Bekannt sind auch die Antidiabetika Glibenclamid (**20**) und Meglitinid (**21**) (Inhibitoren der K^+ -Kanäle des Pankreas), Nifluminsäure (**22**), welche als Analgetikum die COX-2 hemmt und die Muskelrelaxanzien Dantrolen (**23**) und Azumolen (**24**), die am Ryanodin-Rezeptor binden. Als Analoga der letztgenannten wurden NPF-1 (**25**) und NPF-2 (**26**) speziell zur NPP-Inhibition gescreent und erwiesen sich als wirksame Hemmstoffe. Außerdem wurde mit Hilfe des Benzodiazepins Diclazepam (**27**) (= Ro5-4864) und der Substanz PK 11195 (**28**) der Zusammenhang zwischen spannungsabhängigen Anionen-Kanälen (VDAC) und den NPP untersucht.^[21,31,34,35,36]

Bei Phloridzin (**29**) und Piperin (**30**) handelt es sich um Naturstoffe. Phloridzin (**29**) ist u.a. in der Rinde des Apfelbaums enthalten und früher zur Malariatherapie verwendet worden. Wegen seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils zeigte sich die Substanz als Arzneimittel jedoch ungeeignet. Ihre Wirkung auf Na^+ -Glucose-Cotransporter (SGLT) machten **29** aber zum Ausgangspunkt der Entwicklung selektiver SGLT-2-Inhibitoren, die heute als Antidiabetika Einsatz finden. Piperin (**30**) ist das Hauptalkaloid des schwarzen Pfeffers, dessen antimikrobielle Wirkung allgemein bekannt ist.^[37–39]

ISPA-28 (**31**) ist der erste Inhibitor, der selektiv auf die NPP eines einzelnen *P. falciparum*-Stamms (Dd2) wirkt und ist daher für die Grundlagenforschung bedeutsam.^[40]

Für die meisten Experimente zur genetischen Herkunft der NPP (parasitären Ursprungs oder Erythrozyt des Wirts) oder für Untersuchungen zu strukturellen Veränderungen im Erythrozyten erfolgte die Wahl der verwendeten NPP-Hemmstoffe jedoch zufällig. Aus medizinisch-chemischer Sicht wirft diese Auswahl an verschiedensten Anionen- und Kationen-Kanal-Inhibitoren aber einige Fragen auf.

2 Aufgabenstellung

Um herauszufinden ob NPP als *target* für die Arzneimittel-Entwicklung geeignet sind, ist es von Vorteil zu wissen, worum es sich bei der zu adressierenden Zielstruktur eigentlich handelt (Anionen-, Kationen-Kanal, Carrier...). Viele der NPP-Inhibitoren sind bekannte Arzneistoffe, die allerdings völlig unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen. Ob sie daher dasselbe *target* in der Erythrozytenmembran adressieren ist fraglich. Die Zahl bekannter Inhibitoren lässt darüber hinaus erst einmal keine genaueren Rückschlüsse auf essentielle Strukturelemente zu.

Auch wenn es sich bei NPP um verschiedene Kanaltypen handeln sollte, müsste es jedoch möglich sein besonders wirksame Substanzen nach bedeutenden Strukturelementen einzugruppieren. Dazu ist die Zahl bekannter Inhibitoren jedoch noch zu gering und die verschiedenen Substanzklassen zu breit gestreut.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten daher mehrere Derivate von drei unterschiedlichen Substanzklassen synthetisiert und im iso-osmotischen Hämolyse *assay* auf ihre inhibitorische Wirkung auf NPP untersucht werden (**Abbildung 8**).

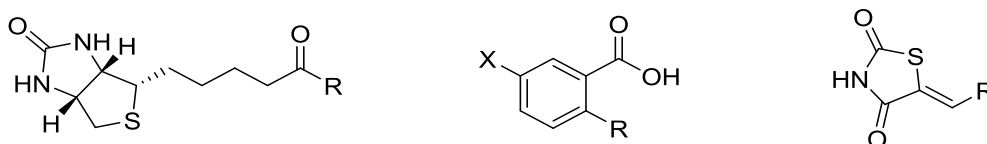


Abbildung 8: Grundstrukturen der ausgewählten Substanzklassen.

Biotinderivate, Benzoessäurederivate, Thiazolidindionderivate (von links nach rechts).

Die Ergebnisse der biologischen Testung sollten Aufschluss über wirksame Strukturelemente geben. Zur besseren Charakterisierung der inhibierten NPP-Strukturen sollten u.a. auch fluoreszierende Funktionalitäten eingebaut werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Das biologische Testsystem

Die biologische Testung der synthetisierten Verbindungen wurde im Arbeitskreis von PROF. DR. KLAUS LINGELBACH von DR. STEFAN BAUMEISTER im iso-osmotischen Hämolyse *assay* durchgeführt. Dabei werden sowohl *P. falciparum*-infizierte, als auch nicht infizierte Erythrozyten in eine iso-osmotische Pufferlösung gegeben. Die nicht infizierten Erythrozyten bleiben intakt, da ihre Membran für die Substrate der Pufferlösung undurchlässig ist. Da es bei infizierten Erythrozyten, wie beschrieben, zur Ausbildung von NPP kommt, wird die Membran durchlässig für verschiedene Substrate aus der umgebenden Lösung. Nach dem Prinzip der Osmose folgt diesen Substraten Wasser nach, das Innere des Erythrozyten wird hypoton und der Erythrozyt lysiert. Wird der *assay* in Gegenwart einer NPP-inhibierenden Substanz durchgeführt, können keine Substrate die Erythrozytenmembran passieren und es kommt folglich nicht zur Lyse des infizierten Erythrozyten (**Abbildung 9** und **Abbildung 10**).

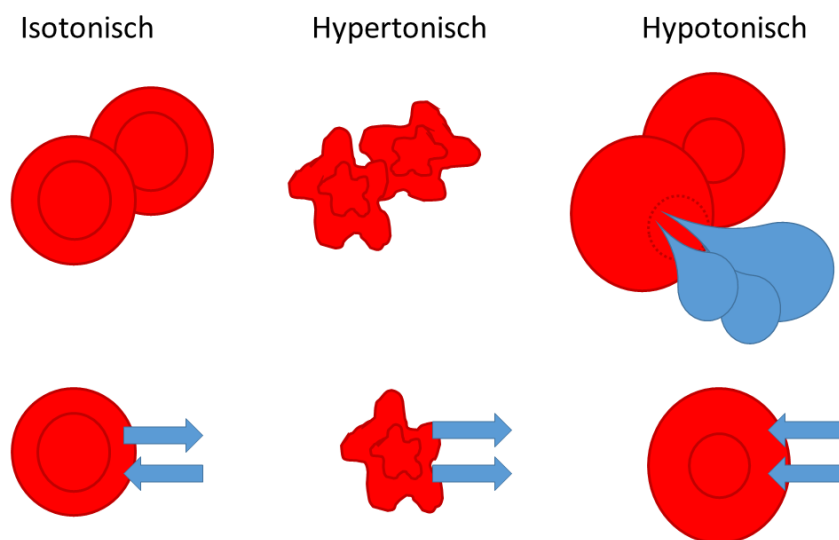


Abbildung 9: Wirkung des osmotischen Drucks auf das Erscheinungsbild von Erythrozyten. Diffusionsrichtung des Wassers (blaue Pfeile) im isotonischen, hypertonischen und hypotonischen Milieu.

[Grafik erstellt von Iljana Steiner]

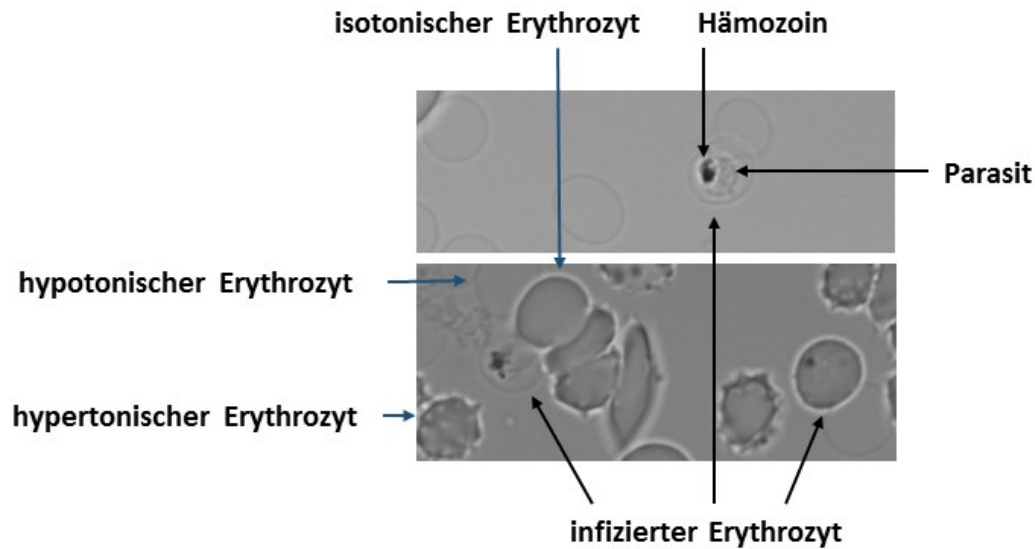


Abbildung 10: Mikroskopische Aufnahmen von *P. falciparum*-infizierten Erythrozyten.¹

Im Gegensatz zum bereits beschriebenen *patch-clamp assay* ist der iso-osmotische Hämolyse *assay* weniger störanfällig, in kurzer Zeit durchführbar und besonders gut dazu geeignet eine Inhibition der NPP quantitativ zu erfassen.^[24,30]

Zur Beurteilung der biologischen Testergebnisse wurden folgende Bewertungskriterien und Symbolik festgelegt und für die Gegenüberstellungen der Testsubstanzen verwendet (Tabelle 2):

Tabelle 2: Bedeutung der Symbole zur Bewertung der Testergebnisse.

Symbol	Bedeutung
-	Inhib. < 50%
0	Inhib. 50% - 74%
+	Inhib. ≥ 75%
n.g.	nicht getestet

Standardmäßig wurden alle Testsubstanzen bei einer Konzentration von 100 μ M vermessen. Zeigte eine Verbindung gute inhibitorische Werte, wurde auch eine Testreihe bei 10 μ M, bzw. 1 μ M durchgeführt.

¹ Bilder aufgenommen von DR. STEFAN BAUMEISTER.

Falls bei einer Substanzkonzentration von 100 μM keine Messung durchgeführt wurde (n.g.), so liegt dies in der schlechten Löslichkeit der Substanz in Dimethylsulfoxid (DMSO), bzw. dem wässrigen Milieu begründet.

Eine Auflistung der genauen Testergebnisse aller synthetisierten Substanzen ist im Anhang zu finden (Anhang A).

3.2 Biotinderivate

Um nun eine Zielstruktur, von der noch so wenig und scheinbar widersprüchliches bekannt ist, überhaupt adressieren zu können, wurde das Augenmerk zunächst von den bereits bekannten Inhibitoren der NPPs (und deren Verschiedenartigkeit) abgewandt und eine neue Strategie verfolgt.

Durch Experimente mit verschiedenen humanen und anderen Säugetier-Zellarten ist bekannt, dass Panthothensäure (**32**) und Biotin (**33**) (= Vitamin B₇, = Vitamin H) durch denselben Transporter, nämlich den Natrium abhängigen Multivitamin-Transporter (SMVT) in die entsprechenden Gewebe gelangen (**Abbildung 11**).^[41]

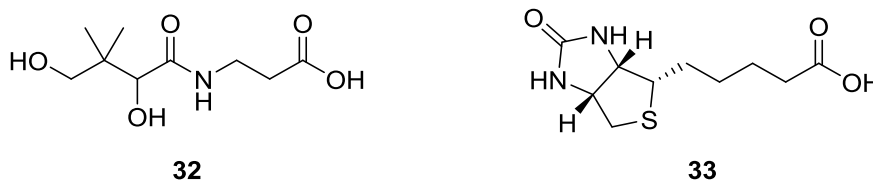


Abbildung 11: Panthothensäure (32) und Biotin (33).

Panthothensäure (**32**) wird durch die NPP in *P. falciparum*-infizierte Erythrozyten aufgenommen. Vor einigen Jahren wurde auch die Aufnahme von Sulfo-NHS-SS-Biotin (**34**) (**Abbildung 12**) dokumentiert. Dass NPP auch für weitere Biotinderivate durchlässig sind, ist daher naheliegend.^[23,24,26,42]

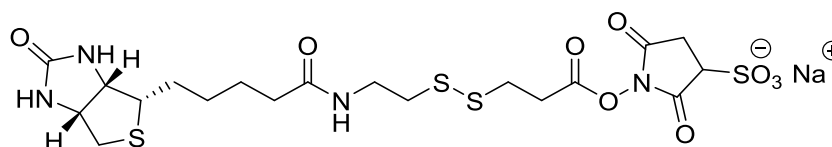


Abbildung 12: Sulfo-NHS-SS-Biotin (34).

Die Derivatisierung natürlicher Substrate ist ein probates Mittel in der Wirkstoffforschung. Ein sehr bekanntes Beispiel sind selektive Enzyminhibitoren, die durch Nachahmung des tetraedrischen Übergangszustands der Substrate die enzymatische Spaltung von Proteinen verhindern. Aber auch zur Hemmung von Kanälen eignet sich die Methode das entsprechende Substrat zu verändern sehr gut. Auf diesem Weg wurde beispielsweise der selektive SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin (**35**) aus dem unselektiven SGLT-Hemmstoff Phlorizin (**29**) entwickelt. Es ist festgestellt worden, dass **29** mit dem natürlichen Substrat der SGLTs, Glucose, konkurriert. Durch Austausch der O-glykosidischen Bindung gegen eine C-glykosidische Verknüpfung gewannen die neuen Phlorizinderivate an Lipophilie, die enzymatische Spaltung dieser Bindung wurde verhindert und damit verbundene Nebenwirkungen konnten minimiert werden. Weitere Veränderungen der Struktur führten letztlich zum Antidiabetikum Dapagliflozin (**35**) (Abbildung 13).^[37,39,43]

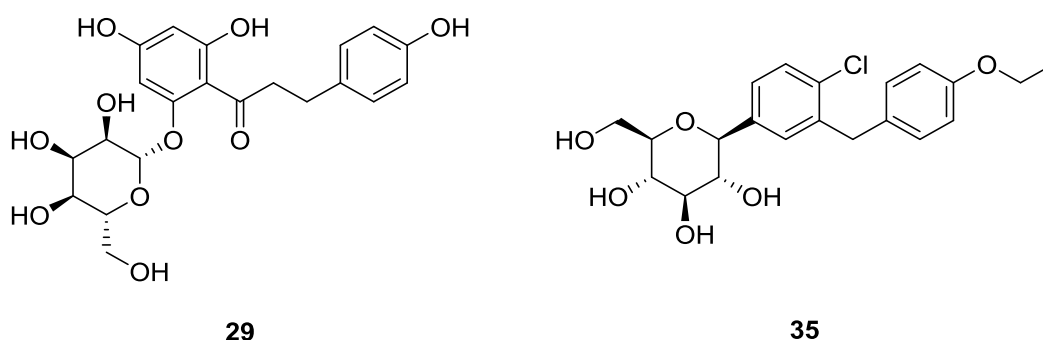


Abbildung 13: Gegenüberstellung von Phlorizin (**29**) und Dapagliflozin (**35**).

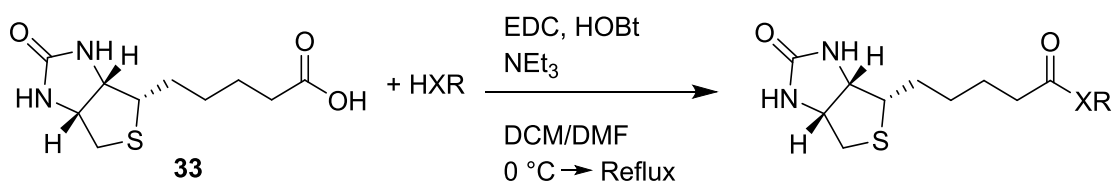
Biotin (**33**) eignet sich, auf Grund der freien Carbonsäuregruppe, hervorragend für chemisch-synthetische Veränderungen. Wird Biotin (**33**) mit großen, also sterisch anspruchsvollen, hydrophoben Resten versehen, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass die Derivate von der Zielstruktur immer noch als Substrat erkannt werden, aber nicht mehr ins Erythrozyten-Innere gelangen können. Die Substanz würde dann, ähnlich einem Korken im Flaschenhals, feststecken. So sollte es also möglich sein, die Zielstruktur gezielt zu adressieren und zu inhibieren.

3.2.1 Synthese

Von diesen Überlegungen ausgehend, wurde eine Synthese etabliert, die es ermöglichte Biotin mit verschiedenen Aminen und Alkoholen zu den jeweiligen Carbonsäureamiden und Carbonsäureestern umzusetzen. Dabei galt es die Eigenschaften von Biotin zu berücksichtigen, nämlich zum einen die Stabilität und zum anderen die Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln.

Als wasserlösliches Vitamin ist Biotin (**33**) in den meisten organischen Lösungsmitteln gar nicht, oder nur schlecht löslich. Für die Synthese bedeutet dies, dass erst durch Zusatz von Dimethylformamid (DMF) zum verwendeten Lösungsmittel, Dichlormethan (DCM), alle Bestandteile des Reaktionsgemisches in Lösung gingen. Bei der Aufarbeitung zeigte sich die schlechte Löslichkeit des Biotins (**33**) aber als Vorteil, da die Produkte oft als Feststoff ausfielen. Allerdings führte die Kupplung großer, hydrophober Reste an Biotin dazu, dass einige Derivate unlöslich in DMSO und auch im wässrigen Milieu des *assays* sind und für die biologische Testung nicht verwendet werden konnten.

Biotin wird von starken Säuren und starken Basen (bereits ab pH 9) zersetzt. Eine Aktivierung als hochreaktives Säurechlorid mittels Oxalyl- oder Thionylchlorid kam daher nicht in Frage. Stattdessen wurde Biotin (**33**) über die Zwischenstufe des *O*-Acylisoharnstoffs durch den Einsatz von Kupplungsreagenzien umgesetzt. Diese Methode ist v.a. in der Peptidchemie verbreitet und liefert für gewöhnlich gute Ausbeuten bei Verwendung verschiedenster Amine und Alkohole (**Schema 1**).



Schema 1: Allgemeine Synthese von Biotin-Derivaten.

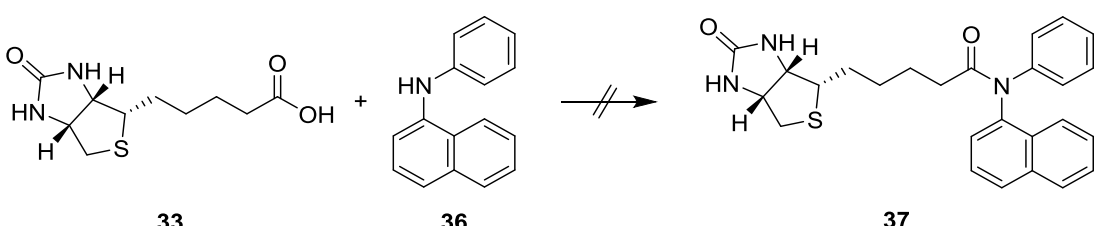
X = NH, O; R = Alkyl, Aryl.

Auch in diesem Fall erwies sich diese Syntheseroute als geeignet. Selbst sterisch sehr anspruchsvolle Reste konnten erfolgreich an Biotin (**33**) gebunden werden, aber nur, wenn es sich um primäre Amine handelte. Sekundäre Amine mit mindestens einem Aryl-Rest ließen sich nicht umsetzen. Deshalb wurde der Versuch unternommen, durch Veränderung der Reaktionsbedingungen eine Kupplungsreaktion zu ermöglichen. Als

Versuchsobjekt diene (1-Naphthyl)phenylamin (**36**), das zum Produkt **37** umgesetzt werden sollte. Jedoch konnte weder durch Austausch der Kupplungsreagenzien (HBTU/HATU/PyBop), der Basen (DIPEA/Pyridin) und des Lösungsmittels (DMF/DMSO/Pyridin), durch Aktivierung über reaktivere Zwischenstufen (Carbonsäurechlorid/-anhydrid) noch durch Veränderung der Reaktionszeiten und -temperaturen Erfolge erzielt werden (

Tabelle 3).

Tabelle 3: Kupplungsexperimente mit (1-Naphthyl)phenylamin (36**).**

					
V.-	Amin	Kupplungsreagenz	Base	Lösungs-	Temperatur
Nr.	(36)			mittel	
1.	1,0 äq	1,5 äq EDC·HCl 1,5 äq HOBt	1,0 äq NEt ₃	DCM	0 °C→ Reflux
2.	1,0 äq	1,5 äq EDC·HCl 1,5 äq HOBt	1,0 äq NEt ₃	DMF	0 °C→ Reflux
3.	1,0 äq	1,5 äq HATU	2,0 äq NEt ₃	DCM/DMF	0 °C→ Reflux
4.	1,0 äq	1,0 äq HATU 1,0 äq HOBt	1,0 äq NEt ₃	DMF	0 °C→ Reflux
5.	1,0 äq	1,0 äq HATU 1,0 äq HOBt	1,0 äq NEt ₃	DMSO	0 °C→ Reflux
6.	1,0 äq	1,0 äq HBTU 1,0 äq HOBt	1,0 äq DIPEA	DMF	0 °C→ Reflux
7.	1,0 äq	1,0 äq PyBoP	DIPEA 0,65 mL/ mmol Biotin	DMF	0 °C→ Reflux

<i>V.- Nr.</i>	<i>Amin (36)</i>	<i>Aktivierungsreagenz</i>	<i>Base</i>	<i>Lösungs- mittel</i>	<i>Temperatur</i>
8.	1,0 äq	1,0 äq Isobutylchlor- formiat	0,30 mL/ mmol Biotin NEM	DMF	-15 °C →RT
9.	1,0 äq Zugabe nach 10 min	Thionylchlorid 5 mL/mmol Biotin	Lösungs- mittel	Pyridin 5 mL/ mmol Biotin Zugabe nach 10 min	RT
10.	1,0 äq Zugabe nach 15 min	Thionylchlorid 5 mL/mmol Biotin	Lösungs- mittel	Pyridin 2 mL/ mmol Biotin Zugabe nach 15 min	0 °C→ Reflux
11.	1,0 äq Zugabe nach 15 min	Thionylchlorid 5 mL/mmol Biotin	-	Dioxan	0 °C→ Reflux
12.	1,0 äq	1,0 äq POCl ₃	Lösungs- mittel	Pyridin (was- serfrei)	-15 °C →RT
13.	3,0 äq	-	-	DMSO	120 °C

Im Rahmen dieser Experimente wurde auch auf drastischere Methoden zurückgegriffen (Aktivierung als Carbonsäurechlorid). Erwartungsgemäß kam es hierbei aber fast immer zur Zerstörung des Biotin-Heterozyklus und damit verbunden zur Schwarzfärbung des Reaktionsansatzes. Bei dem verwendeten Amin **36** handelt es sich natürlich um ein extrem sterisch anspruchsvolles, wenig nukleophiles, sekundäres Amin. Es ist daher gut möglich, dass einige der oben angeführten Bedingungen prinzipiell für die Kupplung sekundärer Amine mit kleineren Resten geeignet wären. Allerdings war es, von den vorangegangenen Überlegungen ausgehend, bedeutend eine Syntheseroute für Amine mit großen, hydrophoben Resten zu finden.

Die Auswahl der zu kuppelnden Amine hing aber nicht nur von der sterischen Hinderung ab, sondern auch von in bekannten NPP-Inhibitoren enthaltenen Strukturelementen sowie deren Geometrie und Elektronendichte. So wurden zum einen eine Reihe an Substanzen

mit sehr großen Aryl-Resten, wie Fluoren, Pyren und Anthracen, synthetisiert, zum anderen wurden die *N*-Alkylsubstituenten der hochwirksamen Benzoesäurederivate **13**, **15**, **17** und **18** an Biotin gekuppelt. Nifluminsäure (**22**) diente mit seinem *N*-Phenyl-*N*-(2-pyridyl)amin-Grundgerüst als Anregung für die Wahl der Aminfunktion tragenden Diphenylether, Diphenylamine und Diphenylmethane (**Abbildung 14**).

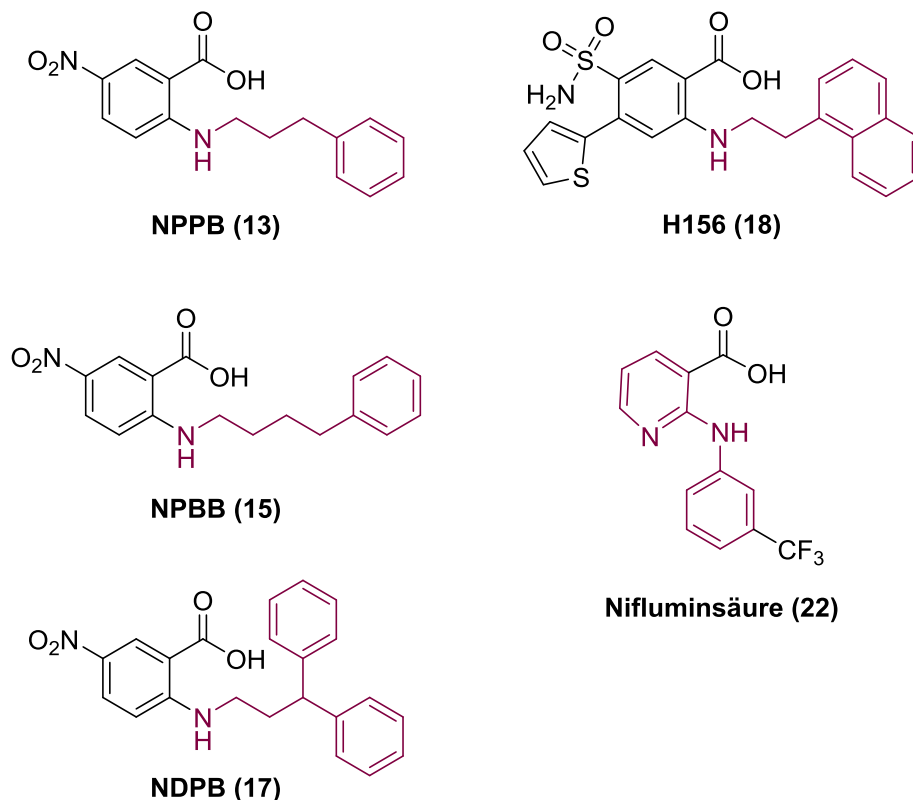


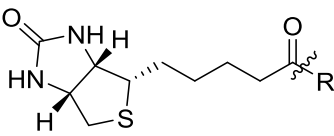
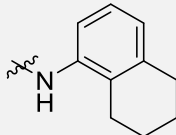
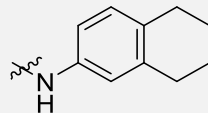
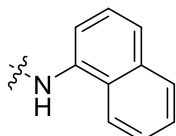
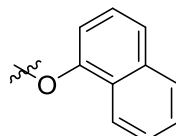
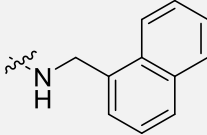
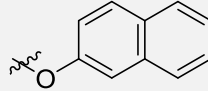
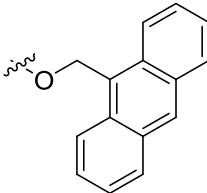
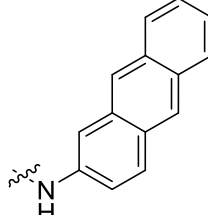
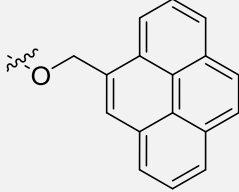
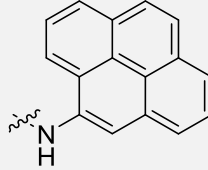
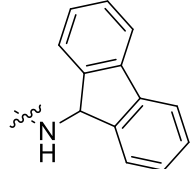
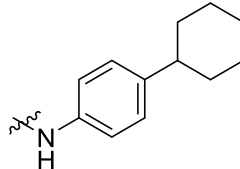
Abbildung 14: Strukturformeln der bekannten NPP-Inhibitoren.

Die Molekülteile, die als Inspiration dienten, sind farbig dargestellt.

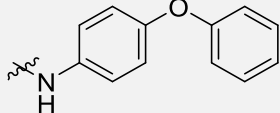
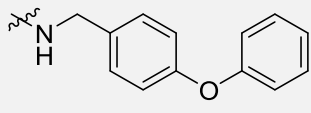
3.2.2 Ergebnisse

In der biologischen Testung zeigten die verschiedenen Biotinderivate zumeist eine Inhibition der Lyse im einstelligen Prozentbereich und somit kaum Aktivität (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Gegenüberstellung und Bewertung der Testergebnisse von Biotinderivaten bei einer Konzentration von 100 μ M.

					
Lfd. Nr.	R =	Inhib.	Lfd. Nr.	R =	Inhib.
38		-	39		-
40		n.g.	41		-
42		-	43		-
44		0	45		-
46		-	47		-
48		-	49		-

Lfd. Nr.	R =	Inhib.	Lfd. Nr.	R =	Inhib.
50		-	51		-
52		-	53		-
54		-	55		n.g.
56		-	57		-
58		-	59		n.g.
60		-	61		-
62		-	63		-
64		-	65		-

Lfd. Nr.	R =	Inhib.	Lfd. Nr.	R =	Inhib.
66		-	67		-

Lediglich die Verbindungen Anthracen-9-ylmethyl-(+)-biotinat (**44**) und *N*-(2,2-Diphenylethyl)-(+)-biotinamid (**53**) erreichten akzeptable inhibitorische Werte von 71 % und 45 % bei einer Konzentration von 100 μ M. Beim Vergleich von **66** (2 %) mit **65** (16 %) und **61** (17 %) fällt außerdem auf, dass das Einführen eines Nitro-, bzw. eines Chlorsubstituenten zu einer Aktivitätserhöhung um etwa 15 % führte (vgl. Anhang A).

Diese Ergebnisse lassen keine eindeutigen Rückschlüsse zur Struktur-Wirkungsbeziehung (SAR) zu. Sie lassen aber vermuten, dass eine hohe Elektronendichte auf den Substituenten der Aromaten oder eine negative Ladung maßgeblich zur NPP-Inhibition beitragen könnten. Dies zeigt sich zum einen durch die Nitro-substituierte Verbindung **65** und deren höherer Aktivität im Vergleich zu **66** ohne Substituenten mit -I/-M-Effekt, sowie bei der Gegenüberstellung des Chlor-substituierten Derivats **61** und der Fluor-substituierten Verbindung **63**. Bei beiden Verbindungen kommt der -I-Effekt stärker zum Tragen als der +M-Effekt. Die inhibitorische Wirkung des Derivats **61** ist etwa 15 % stärker, was durch die Größe des Chloratoms bedingt sein könnte.

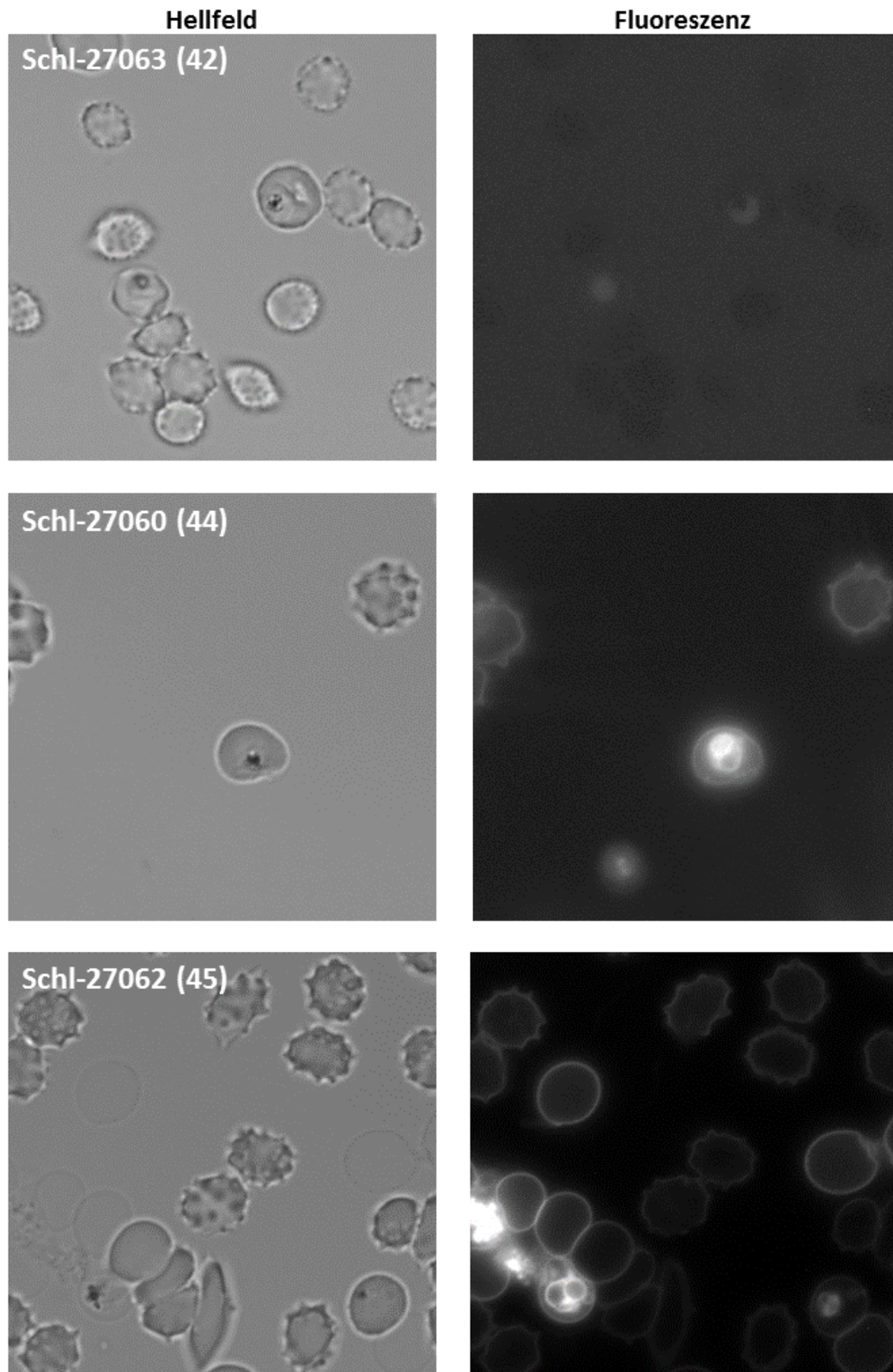
Zum anderen wurde Biotin (**33**) durch die Umsetzung zum Carbonsäureamid die einzige deprotonierbare Position genommen. Bekannte Inhibitoren der NPP enthalten meist deprotonierbare Elemente.

Einige der unpolareren Biotinderivate zeigten unter dem Mikroskop zudem eine besondere Auffälligkeit. Für die folgenden Aufnahmen² wurde die Eigenfluoreszenz dieser Substanzen genutzt.

Abbildung 15 zeigt deutlich, dass sich die Testsubstanzen sowohl an die Membran von infizierten, als auch nicht infizierten Erythrozyten anlagern. Das Zytosol der Erythrozyten fluoresziert nicht. Unter Umständen verhindert das Hämoglobin die Detektion. Auffällig

² Bilder aufgenommen von DR. STEFAN BAUMEISTER.

ist, dass sich die Biotinderivate auch in hohem Maße im Zytosol des Parasiten ansammeln. Ähnliches wurde bereits bei Anthracen-Polyamin-Konjugaten beobachtet. Jene Substanzen hemmten das Wachstum von *P. falciparum* mit IC₅₀-Werten von 0,64 bis 1,71 µM.^[44]



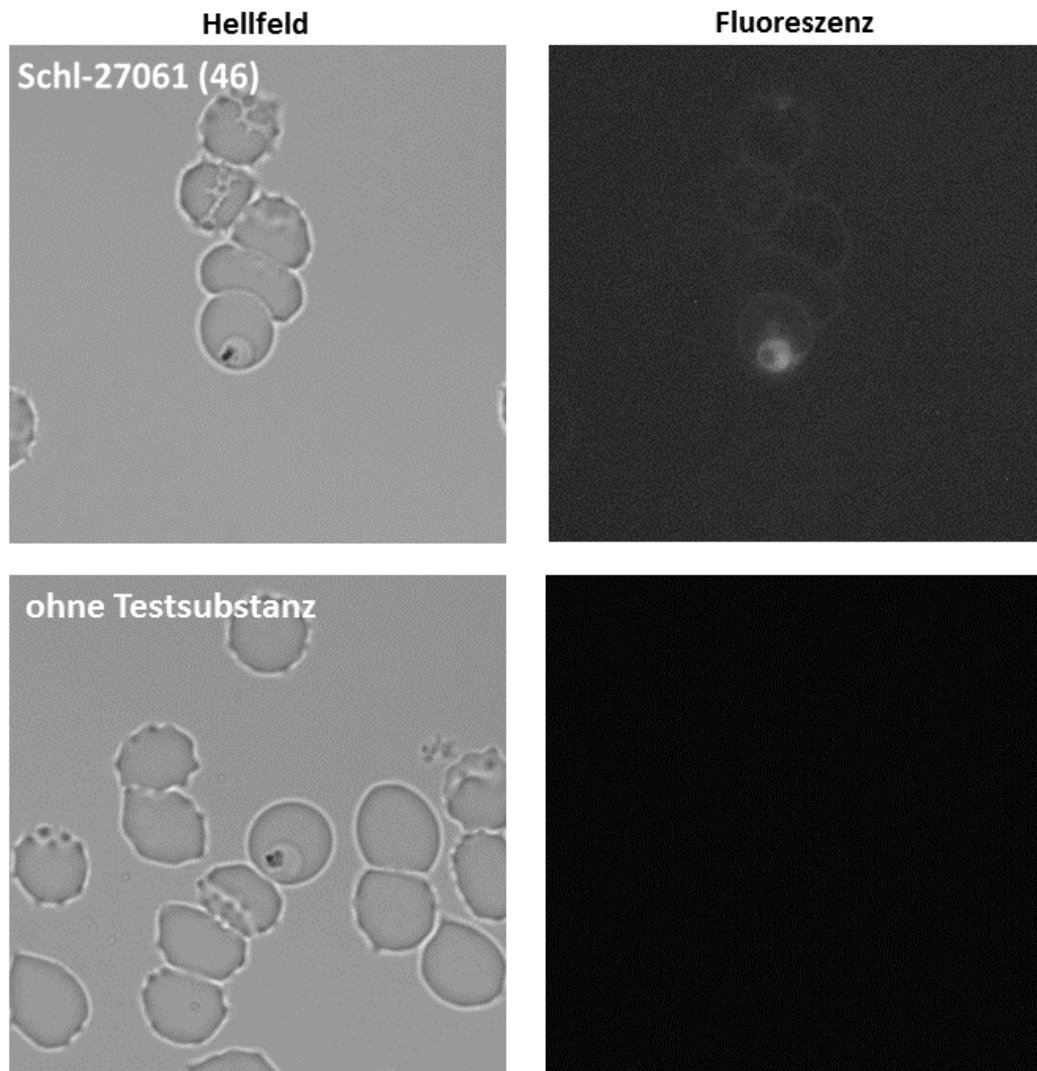


Abbildung 15: Mikroskopische Aufnahmen von infizierten und nicht-infizierten Erythrozyten mit und ohne Zugabe von Testsubstanzen.
Fluoreszenz: Ex: 359 nm, Em: 463 nm.²

Da einige fluoreszierende Biotinderivate mit geringer Aktivität in der biologischen Testung ein ähnliches Verhalten demonstrierten, ist es wahrscheinlich, dass jene synthetisierten Verbindungen auf Grund ihrer sehr lipophilen Reste direkt durch die Erythrozytenmembran diffundieren können. In diesem Fall wären die NPP nicht inhibiert, weil die Substanzen ihre eigentliche Zielstruktur umgehen können und es kommt zur Lyse des Erythrozyten. Die Testergebnisse legen nahe, nach einer neuen Strategie zur NPP-Inhibition zu suchen.

3.3 Benzoessäurederivate

Einige der bekanntesten und wirksamsten NPP-Inhibitoren sind substituierte Benzoessäurederivate. Darunter NPPB (13) und Furosemid (14) (**Abbildung 16**).

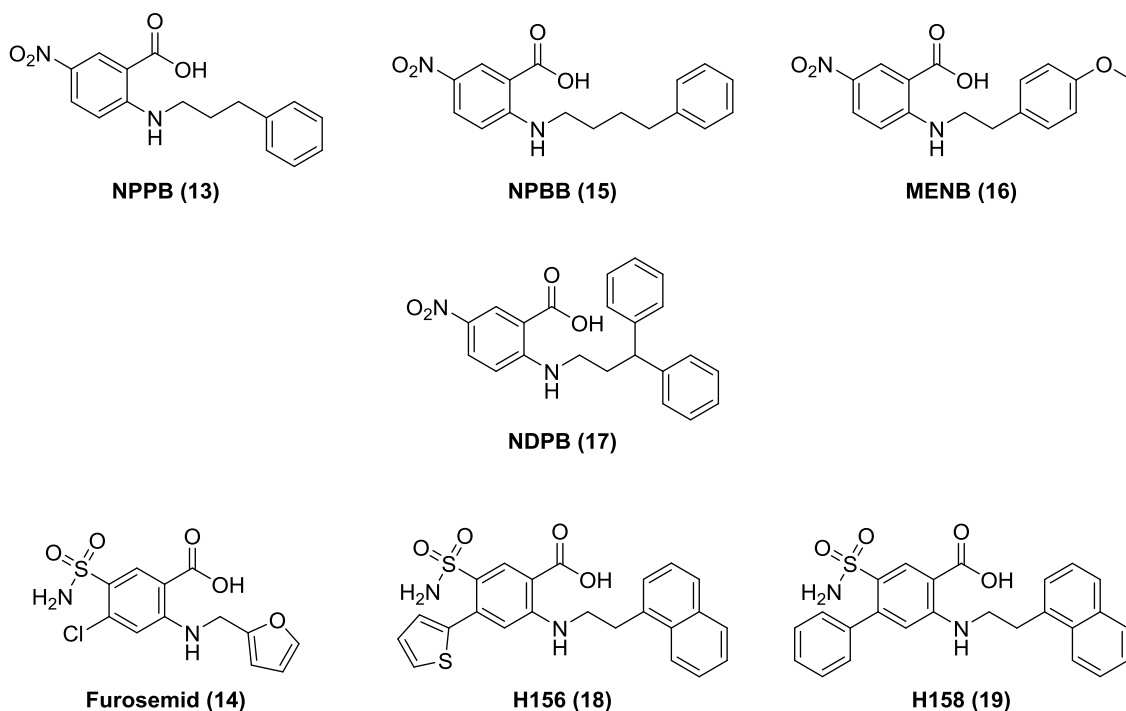


Abbildung 16: Auswahl bekannter NPP-Inhibitoren mit Benzoessäuregrundstruktur.

Allen Strukturen gemein sind mindestens eine deprotonierbare Position, sowie kleinere aromatische Reste, die über einen *N*-Alkyl linker in 2-Position mit der Benzoessäure verbunden sind. Diese Strukturen sollten als Ausgangspunkt für die weitere Arbeit dienen.

3.3.1 Synthese

Von den vorangegangenen Erkenntnissen ausgehend, wurde im Folgenden darauf verzichtet, zu große *N*-Alkylreste zu wählen, um den Substanzen den unspezifischen Weg durch die Membran zu verwehren. So wurde beschlossen eine Reihe an 2-Amino-5-nitrobenzoessäurederivaten mit unterschiedlichen *N*-Alkylresten zu synthetisieren und auf ihre inhibitorische Wirkung im biologischen Testsystem zu untersuchen. Da sich das Einführen einer Nitrofunktion im Fall der Biotinderivate positiv auf die Aktivität ausgewirkt hat, wurde der Nitro-Substituent in 5-Position beibehalten.

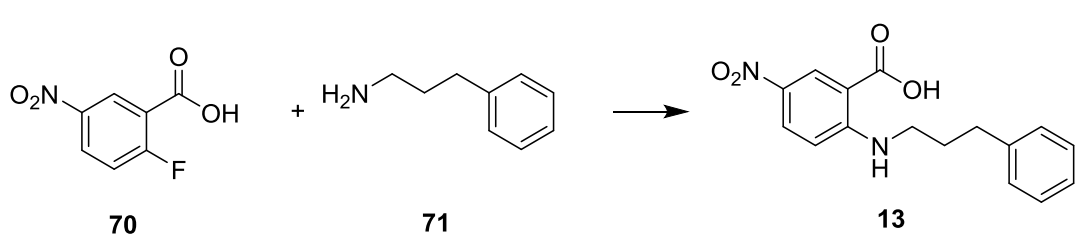
Um die Auswirkung der Nitrogruppe besser mit der Sulfonamidgruppe vergleichen zu können, wurden, ausgehend von NPPB (**13**) und NPBB (**15**), außerdem die Verbindungen 2-((3-Phenylpropyl)amino)-5-sulfamoylbenzoessäure (**68**) und 2-((4-Phenylbutyl)amino)-5-sulfamoylbenzoessäure (**69**) dargestellt.

Darüber hinaus wurde der Phenylrest in beiden Serien auch gegen Dansylamid, einen bekannten Fluoreszenzfarbstoff, ausgetauscht, damit das Verhalten der Benzoessäurederivate auch optisch mit dem der Biotinderivate verglichen werden konnte. Als Schlüsselschritt in der Synthese der Benzoessäurederivate erwies sich die Durchführbarkeit der nukleophilen Substitution am Aromaten (S_NAr).

2-Amino-5-nitrobenzoessäurederivate

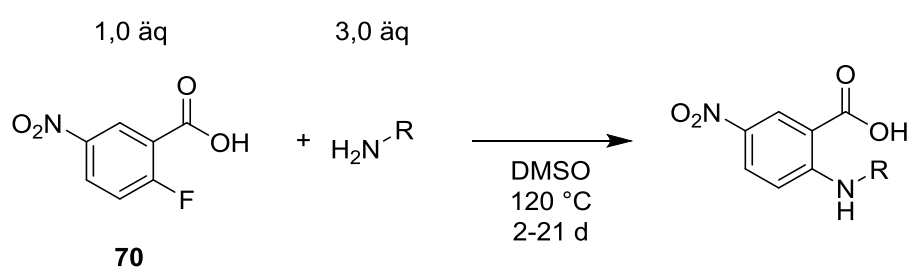
Um eine geeignete Syntheseroute zu etablieren, wurde zunächst versucht den bekannten NPP-Inhibitor NPPB (**13**) aus 2-Fluor-5-nitrobenzoessäure (**70**) und (3-Phenylpropyl)amin (**71**) auf unterschiedlichen Wegen darzustellen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Syntheseexperimente zur Darstellung von **13**.

						
<i>V.- Nr.</i>	<i>Amin</i>	<i>Base</i>	<i>Lösungs- mittel</i>	<i>Temperatur</i>	<i>Reaktionszeit [h]</i>	<i>Ausbeute [%]</i>
1.	1,2 äq	-	DCM	RT	60	0
2.	1,2 äq	-	DCM	40 °C	16	0
3.	1,2 äq	1,8 äq NaH	DMF	0 °C→RT	48	69

Durch Deprotonieren der Aminofunktion mittels Natriumhydrid konnten einige 2-Amino-5-nitrobenzoessäurederivate synthetisiert werden. Oftmals erwies sich allerdings die Reinigung der Produkte als problematisch. Auf Grund ihrer hohen Polarität, ließen sich die Substanzen kaum in der organischen Phase anreichern. Meist mussten mehr als drei Liter Ethylacetat (EtOAc) zur Extraktion verbraucht werden. Darüber hinaus

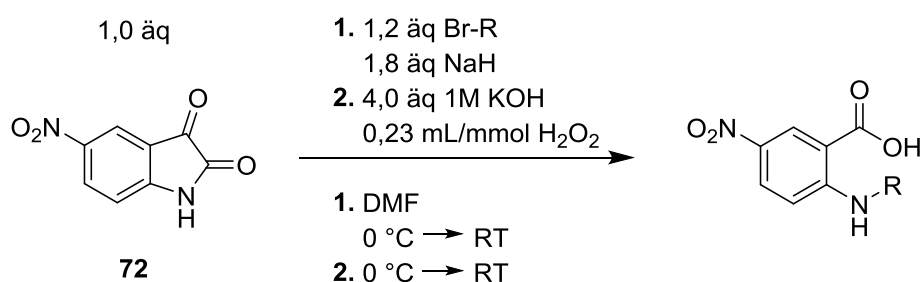
adsorbierten die Derivate meist sehr stark an Magnesiumsulfat, was den Verbrauch an Lösungsmitteln zusätzlich erhöhte und die Ausbeute verringerte. Entgegen literaturbekannter Reinigungsmethoden (beispielsweise aus Originalpatenten^[45]) gelang es nicht Verbindung **13** auszufällen. Weniger nukleophile und aromatische Amine konnten nach dieser Methode nicht zur Reaktion gebracht werden. Auch der Zusatz von, bzw. Austausch von NaH gegen Basen wie K₂CO₃ und Triethylamin (NEt₃) und der Austausch des Lösungsmittels gegen z.B. Acetonitril (CH₃CN) oder Toluol brachten hier keinen Erfolg. Erst die Durchführung der Reaktion im ungewöhnlichen Lösungsmittel DMSO ermöglichte die Synthese einiger weiterer Derivate (**Schema 2**).



Schema 2: Allgemeine Reaktionsbedingungen für die S_NAr in DMSO.

R = Alkyl, Aryl.

Diese Methode ist wegen ihrer langen Reaktionszeiten und der Dauer bis zur vollständigen Entfernung des Lösungsmittels am Hochvakuum aber nur suboptimal zur Herstellung einer großen Anzahl an Derivaten geeignet. Als zusätzliche Syntheseroute wurde die *N*-Alkylierung und anschließende Ringspaltung von 5-Nitroisatin (**72**) etabliert (**Schema 3**).^[46,47]



Schema 3: Allgemeines Reaktionsschema der *N*-Alkylierung und anschließende Ringspaltung von **72**.

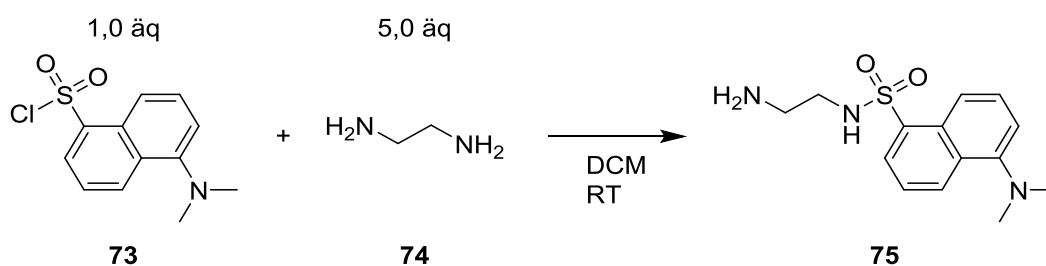
R = Alkyl, Aryl.

Die Reinigung besonders teerartiger Rohprodukte gelang hier nicht immer, trotzdem konnten auf diesem Weg recht schnell weitere 2-Amino-5-nitrobenzoessäurederivate hergestellt werden.

Bedeutend ist, dass auf keiner der genannten Syntheserouten 2-Amino-5-sulfamoylderivate und Dansylamid tragende Verbindungen dargestellt werden konnten, so dass speziell für diese wichtigen Verbindungsklassen zusätzliche Methoden gefunden werden mussten.

Derivate mit Dansylamidfunktion

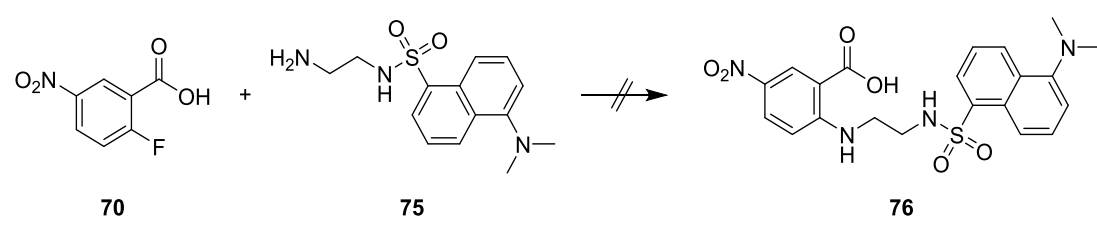
Ziel der zweiten Versuchsreihe war es daher, den Dansylrest über einen Alkyllinker an den Benzoessäurearomaten zu binden, um die Geometrie der bekannten NPP-Inhibitoren beizubehalten. Die Substitution von Dansylchlorid (**73**) mit Alkyldiaminen verschiedener Kettenlänge verlief zuverlässig und in hohen Ausbeuten (**Schema 4**).



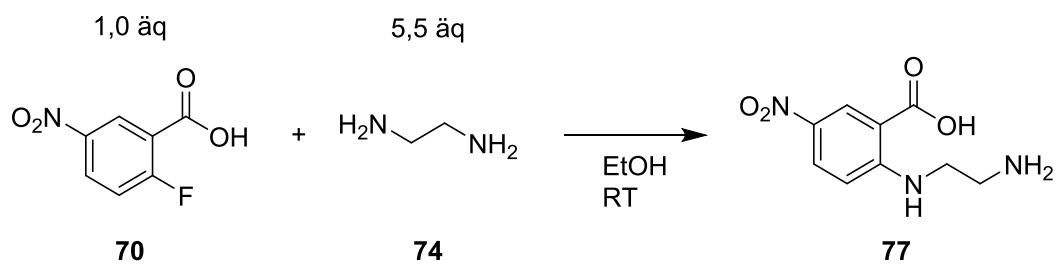
Schema 4: Synthese am Beispiel der Umsetzung von **73** mit Ethan-1,2-diamin (**74**) zu *N*-(2-Aminoethyl)-5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid (**75**).

Die S_NAr der so dargestellten Verbindungen an 2-Fluor-5-nitrobenzoessäure (**70**) gelang jedoch auf keinem der bereits beschriebenen und folgenden Wege (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Syntheseroute am Beispiel der Umsetzung von 70 mit 75 zu *N*-(2-Bromethyl)-5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid (76).

						
	70		75		76	
<i>V.-Nr.</i>	<i>Amin</i>	<i>Base</i>	<i>Lösungsmittel</i>	<i>Temperatur</i>	<i>Reaktionszeit</i>	<i>Ausbeute [%]</i>
1.	1,2 äq	-	DCM	RT	60 h	0
2.	1,2 äq	-	DCM	40 °C	16 h	0
3.	1,2 äq	1,8 äq NaH	DMF	0 °C → RT	48 h	0
4.	2,0 äq	-	DMSO	RT	21 d	0
5.	3,0 äq	-	DMSO	120 °C	3 Monate	0
6.	1,2 äq	2,0 äq K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	Reflux	21 d	0
7.	1,5 äq	2,5 äq NEt ₃	CH ₃ CN	Reflux	21 d	0
8.	1,2 äq	2,0 äq NEt ₃	Toluol	Reflux	21 d	0

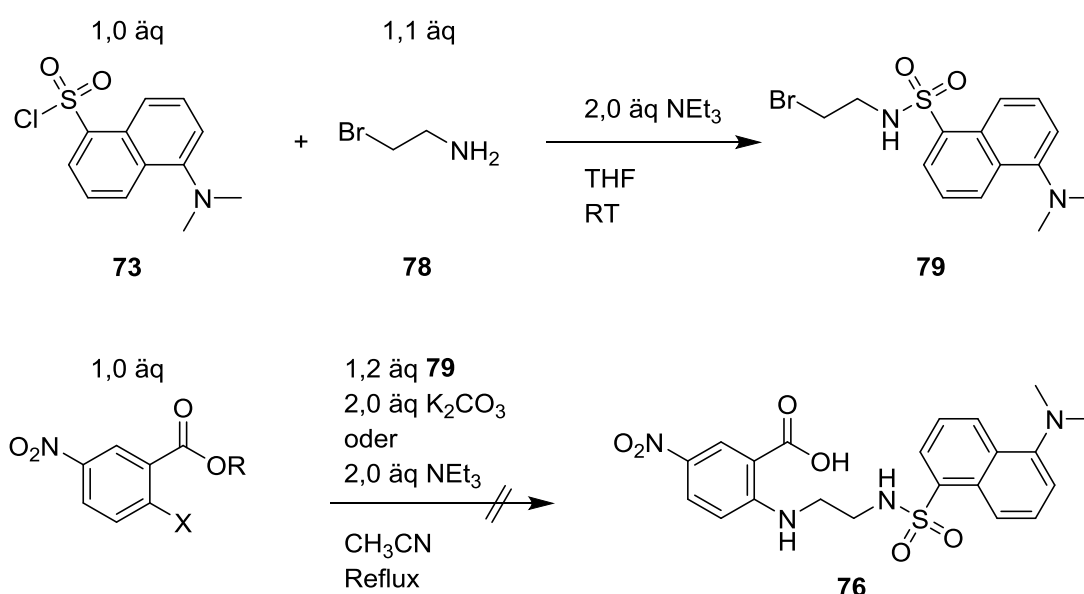
So wurde der Versuch unternommen das Fluoratom zuerst zu substituieren und die Umsetzung mit Dansylchlorid (**73**) im Anschluss durchzuführen (**Schema 5**).



Schema 5: Synthese am Beispiel der Umsetzung von 70 mit 74 zu 2-((2-Aminoethyl)amino)-5-nitrobenzoessäure (77).

Auch die oben gezeigt Reaktion verlief in hohen Ausbeuten und mit verschiedenen Alkyldiaminen. Die Produkte jedoch waren unlöslich in jedem Standardlösungsmittel. Auch der Versuch, die Löslichkeit dieser Substanzen durch anschließende Veresterung der Carbonsäurefunktion zu erhöhen, scheiterte. Wurde zuerst der Methylester synthetisiert, gelang die Substitution des Fluoratoms an **70** nicht mehr, wie Vorarbeiten im Arbeitskreis unter der Leitung von DR. R. ORTMANN zeigten.

In einer weiteren Syntheseroute wurde Dansylchlorid (**73**) mit Bromalkylaminen umgesetzt, was sehr gut funktionierte. Im Anschluss wurde damit experimentiert das Bromatom zu substituieren (**Schema 6**).



Schema 6: Syntheseroute am Beispiel der Umsetzung von **73** mit 2-Bromethanamin (**78**) zu *N*-(2-Bromomethyl)-5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid (**79**).

R = H, Me; X = NH₂, OH.

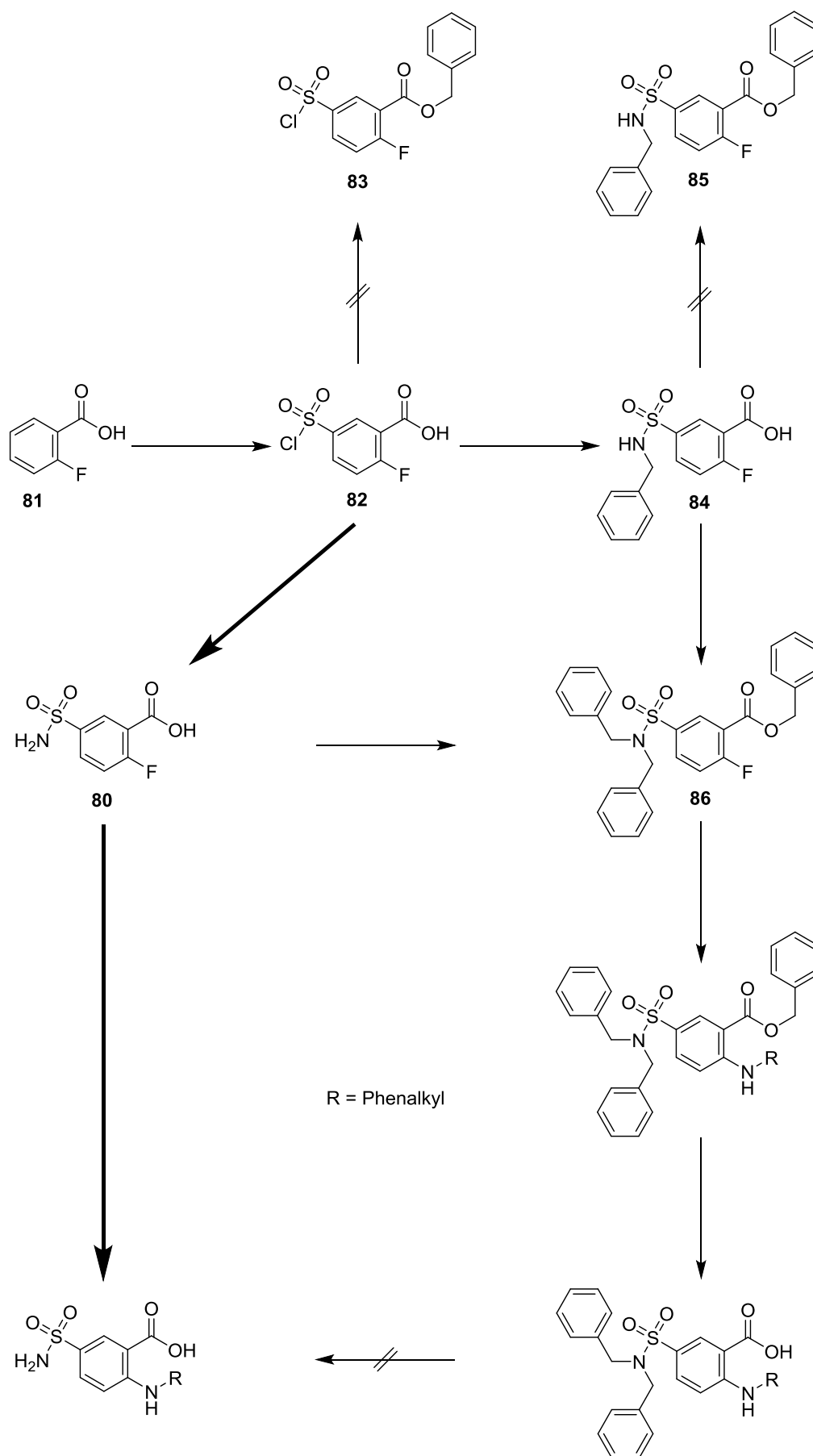
Die Analyse des Reaktionsgemisches mittels Dünnschichtchromatographie (DC) zeigte eine beginnende Umsetzung, die jedoch nicht vervollständigt werden konnte. Außerdem schlugen die gängigen Reinigungsmethoden (Ausfällen, Extrahieren, Säulenchromatographie an Kieselgel) fehl. Somit kann das Gelingen der Reaktion nicht zweifelsfrei bestätigt werden. Auch vorangegangene Arbeiten unter der Leitung von DR. R. ORTMANN, die u.a. auch die direkte Verknüpfung von 2-Amino-5-nitrobenzoessäure mit Dansylchlorid betrafen, waren nicht erfolgreich. Die S_NAr erschien folglich in keiner Variante durchführbar. Erst das Experimentieren mit den ebenfalls unreaktiven 5-Sulfamoylbenzoessäurederivaten führte zur Lösung dieses Problems.

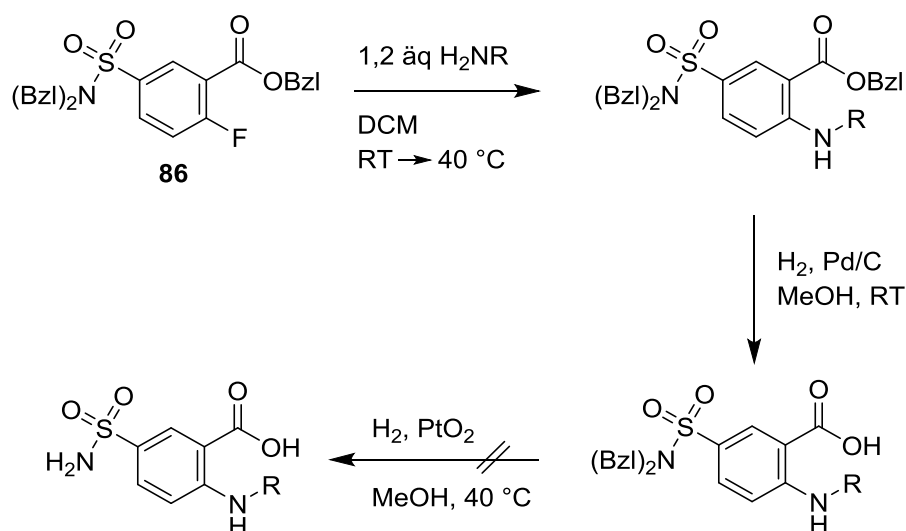
2-Amino-5-sulfamoylbenzoessäurederivate

Wie schon beschrieben erwies sich der Austausch von 2-Fluor-5-nitrobenzoessäure (**70**) gegen 2-Fluor-5-sulfamoylbenzoessäure (**80**) als problematisch in Bezug auf die Durchführbarkeit der S_NAr . Zudem ist die benötigte Substanz **80** kommerziell nur in kleinen Mengen und sehr teuer erhältlich.

Dies machte zusätzliche synthetische Umwege bei der Etablierung der Syntheseroute erforderlich und führte zu zusätzlichen Herausforderungen (veranschaulicht durch dicke Pfeile) (**Schema 7**). Jenes **Schema 7** verdeutlicht, welche grundlegenden Experimente durchgeführt worden sind, um die S_NAr zu ermöglichen. Der Übersichtlichkeit halber sind die Reaktionsbedingungen nicht aufgeführt.

Ausgehend von 2-Fluorbenzoessäure (**81**), die sehr leicht in 5-(Chlorsulfonyl)-2-fluorbenzoessäure (**82**) überführt werden konnte, wurden Versuche zur Carbonsäureveresterung durchgeführt. Verbindung **83** konnte jedoch nicht dargestellt werden. Beim erfolglosen Versuch das Fluoratom an **82** zu substituieren, bildete sich das Sulfonamid **84**. Auch weiterführende Experimente mit Verbindung **84** lieferten nicht den Benzylester **85**, sondern es kam erst nach einer weiteren Alkylierung der Sulfamoylgruppe zur Carbonsäureveresterung; es bildete sich die vollständig benzylgeschützte Substanz **86**. Bedeutend ist, dass die S_NAr erst mit dieser Verbindung **86** möglich war und das bereits bei Raumtemperatur in DCM. Das Fluoratom konnte zunächst an keiner der Vorstufen **80**, **82** und **84** substituiert werden. Die folgende Abspaltung der Benzylschutzgruppen erfolgte aber nur unvollständig, so dass auch diese Syntheseroute nicht zu den gewünschten NPPB- und NPBB-Analoga **68** und **69** führte (**Schema 8**).

Schema 7: Übersicht der S_NAr Experimente rund um Verbindung 80.

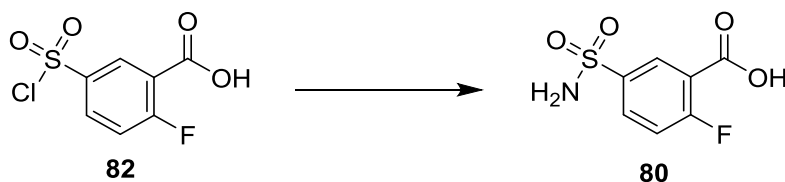


Schema 8: Reaktionsbedingungen der S_NAr an **86 und der folgenden Entschützung.**

R = Phenalkyl.

Direkt zu Beginn der Experimentalreihe stellte sich heraus, dass die Aminolyse des Sulfonsäurechlorids **82** nicht ohne Weiteres möglich war und zusätzliche Experimente erforderte (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Übersicht der Aminolysebedingungen.



<i>V.- Nr.</i>	<i>Amin</i>	<i>Lösungsmittel</i>	<i>Temperatur</i>	<i>Ausbeute [%]</i>
1.	0,5 M NH ₃	Dioxan	RT	0
2.	HN(Et) ₂	-	0 °C → RT	0
3.	NH ₃ aq. konz.	-	0 °C → RT	nicht bestimmt
4.	NH ₃ lq.	-	RT	100

Die Verwendung von konzentriertem Ammoniak (**Tabelle 7**, 3. Versuch^[48]) führte zu einem Gemisch aus Edukt **82** und Produkt **80**, das als Zwischenprodukt nicht charakterisiert

wurde und direkt mit den entsprechenden Aminen zur Reaktion gebracht worden ist. Statt ein *N*-alkyliertes Produktgemisch zu liefern, erfolgte die Synthese, ohne dass es zur Substitution des Fluoratoms kam. Offensichtlich wurden die Carbonsäurefunktionen durch je ein Molekül **82** als gemischtes Anhydrid aktiviert und so die Umsetzung zum Carbonsäureamid ermöglicht. Auf diesem Weg wurden die Verbindungen **87** und **88** (**Abbildung 17**) erhalten und zur Überprüfung der Bedeutsamkeit der deprotonierbaren Funktionalität ebenfalls in die biologische Testung gegeben. Erst der Einsatz von verflüssigtem Ammoniak lieferte das gewünschte Produkt **80**.

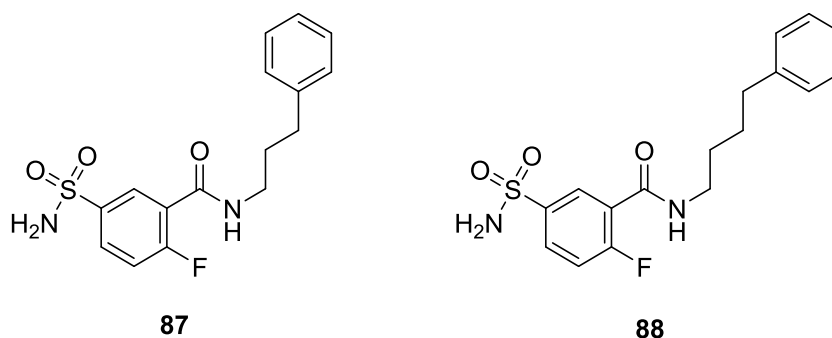
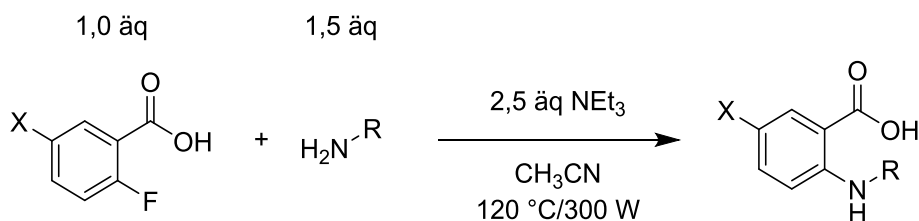


Abbildung 17: Die Verbindungen **87** und **88**.

Ähnliche Probleme die schlechte Durchführbarkeit von nukleophilen Substitutionen an Aromaten mit verschiedenen Sulfamoylsubstituenten betreffend sind bereits im Arbeitskreis von PROF. DR. W. E. DIEDERICH von DR. P. M. TOTH aufgezeigt worden. Im Rahmen seiner Promotion hat DR. P. M. TOTH hierbei unter Zuhilfenahme eines Mikrowellenreaktors sehr gute Erfolge erzielen können. Deshalb wurde dann auch im Rahmen dieser Arbeit diese Methode eingesetzt. Auf diesem Weg konnte letztendlich die Sulfamoylverbindung **80** nicht nur mit einfachen Alkylaminen (analog zu den *N*-Alkylsubstituenten der 2-Amino-5-nitrobenzoessäurederivate), sondern selbst mit Dansylamidverbindungen, wie **75**, erfolgreich umgesetzt werden (**Schema 9**).



Schema 9: Allgemeine Reaktionsbedingung zur Durchführung der $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ im Reaktor.

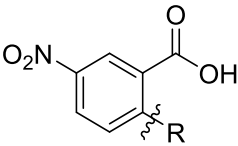
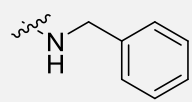
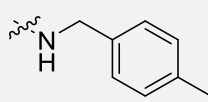
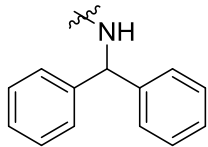
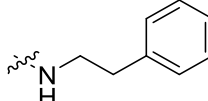
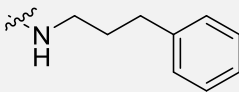
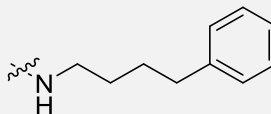
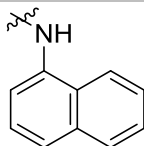
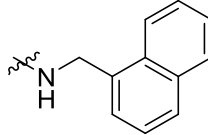
R = Alkyl, Aryl; X = NO_2 , SO_2NH_2 .

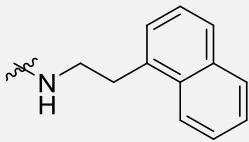
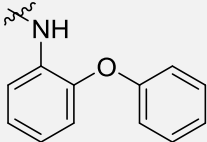
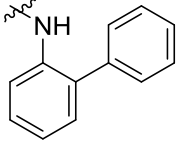
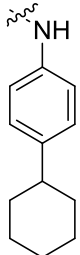
Besonders hervorgehoben werden muss hierbei, dass dieselbe Reaktionsbedingung auf konventionellem Weg nicht zur Bildung des gewünschten Produkts geführt hatte. Erst unter Mikrowellenstrahlung konnte **80** vollständig umgesetzt werden und die Produkte in hohen Ausbeuten erhalten werden. So konnten schließlich verschiedene Aufreinigungsmethoden untersucht werden und es ließ sich letztendlich eine Methode etablieren, die ohne Einsatz von Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit C-18 Phase auskam. Die Verwendung des Reaktors wurde daher zum unerlässlichen Hilfsmittel bei der Durchführung der S_NAr .

3.3.2 Ergebnisse

Erwartungsgemäß zeigten die synthetisierten 2-Amino-5-nitrobenzoessäurederivate sehr gute Inhibition der Lyse im biologischen Testsystem bei einer Konzentration von 100 μ M (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Gegenüberstellung und Bewertung der Testergebnisse von 5-Nitrobenzoessäurederivaten bei einer Konzentration von 100 μ M.

					
Lfd. Nr.	R =	Inhib.	Lfd. Nr.	R =	Inhib.
89		+	90		+
91		+	92		+
13		+	15		+
93		n.g.	94		0

Lfd. Nr.	R =	Inhib.	Lfd. Nr.	R =	Inhib.
95		+	96		+
97		+	98		-

Schon bei einer Konzentration von 10 μM sank die Aktivität der Testsubstanzen deutlich. Allein Verbindung **95** zeigte mit 61 % noch akzeptable Lyseinhibition im Vergleich zu 75-87 % der bekannten NPP-Inhibitoren **89**, **92**, **13** und **15**.^[32]

Bei einer Konzentration von 1 μM hemmten die Lyse aber ausschließlich NPPB (**13**) und NPBB (**15**) mit 28 % und 30 % (vgl. Anhang A).

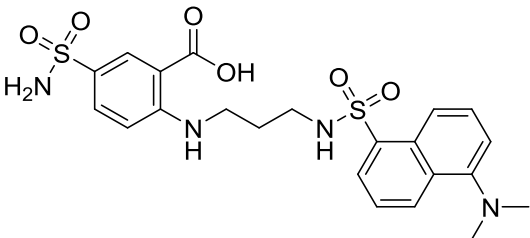
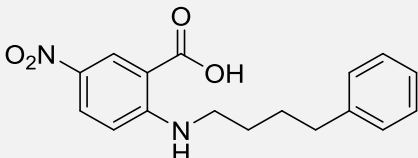
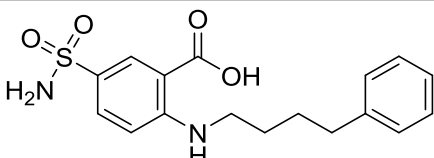
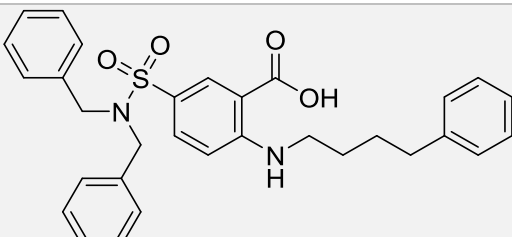
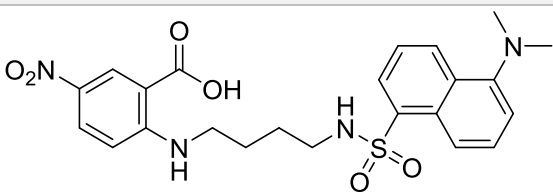
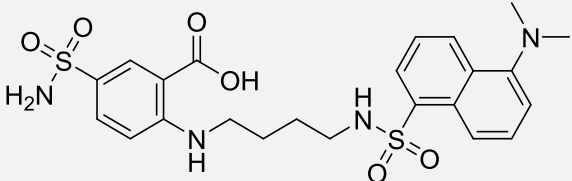
Dies zeigt, dass die Anforderungen der biologischen Zielstruktur an dieses Strukturelement recht spezifisch sind. Die bloße Anwesenheit eines größeren aromatischen Rests ist nicht ausreichend für die Wirksamkeit an den NPP. Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen der Biotinreihe.

Der Austausch des Phenylrests gegen den größeren Dansylrest verringerte die Aktivität dagegen nur geringfügig (**Tabelle 9**).

Im direkten Vergleich der Derivate mit Nitro- und Sulfamoylgruppe wird deutlich, dass Verbindungen mit Nitrofunktion meist eine stärkere inhibitorische Wirkung zeigen. Dies wird v.a. in niedrigeren Substanzkonzentrationen (1 μM) deutlich (**Tabelle 9**). (Die Verbindungen **100** und **105** fallen aus der Reihe, was strukturell nicht begründet werden kann).

Tabelle 9: Vergleich der inhibitorischen Wirkung [%] verschiedener fluoreszierender Nitro- und Sulfamoylgruppen tragenden Testsubstanzen bei verschiedenen Konzentrationen.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M	10 μ M	1 μ M
92		80	80	9
99		71	57	1
76		72	36	1
13		86	87	28
68		63	30	5
100		0	n.g.	n.g.
101		73	46	6

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M	10 μ M	1 μ M
102		83	63	16
15		74	77	30
69		73	52	8
103		66	65	6
104		70	40	15
105		9	n.g.	n.g.

Vermutlich liegt der Unterschied in der Wirksamkeit in Größe und Geometrie jener funktionellen Gruppen begründet. Während die kleinere Nitrofunktion eine planare Anordnung einnimmt und somit in einer Ebene mit dem aromatischen Ringsystem liegt, lässt die Geometrie der Sulfamoylgruppe dies nicht zu. Beim Adressieren der Zielstruktur scheinen größere Reste in 5-Position prinzipiell unproblematisch zu sein, wie die Testergebnisse der *N*-substituierten 5-Sulfamoylbenzoessäurederivate **99** und **103** beweisen. Der Größenunterschied zwischen Nitro- und Sulfamoylgruppe scheint daher nicht der ausschlaggebende Punkt für die Aktivitätsverminderung zu sein.

Mikroskopische Aufnahmen der fluoreszierenden Verbindungen **102**, **104** und NPPB (**13**) zeigen deutlich die Anreicherung dieser sehr wirksamen Substanzen in der Erythrozytenmembran und im Cytosol des *P. falciparum* (Abbildung 18).

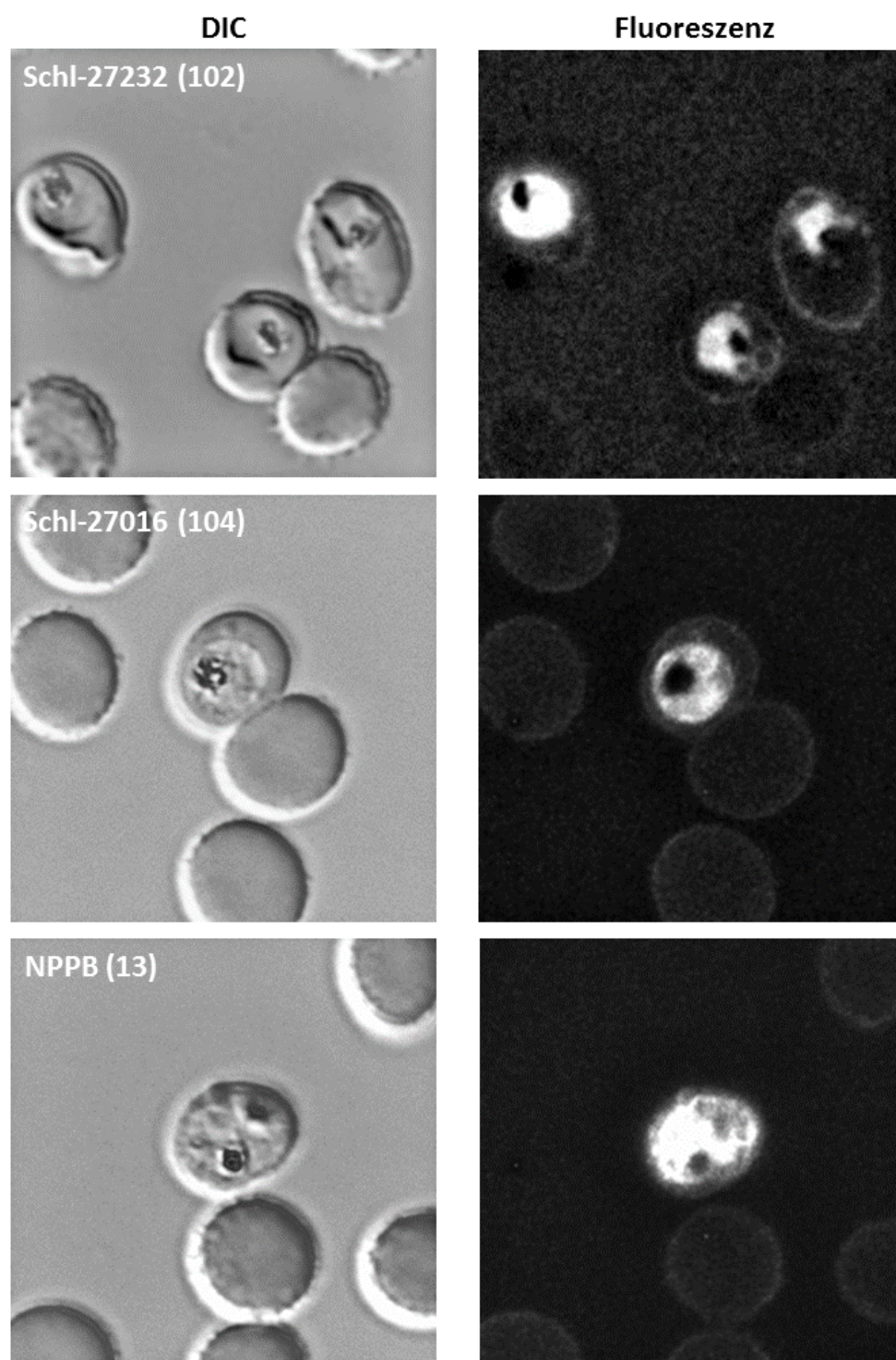
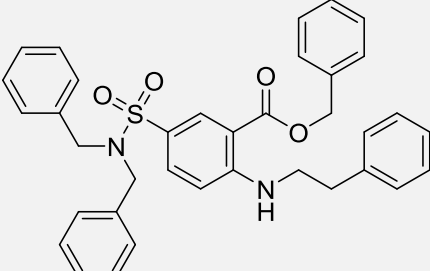
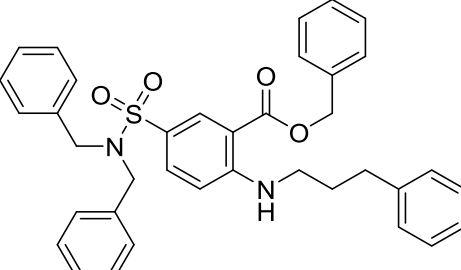
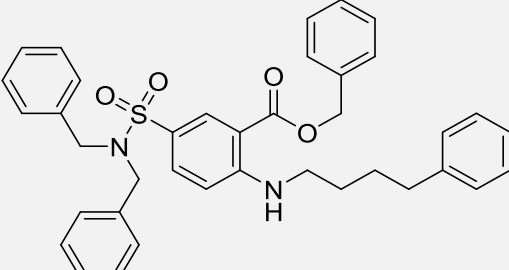
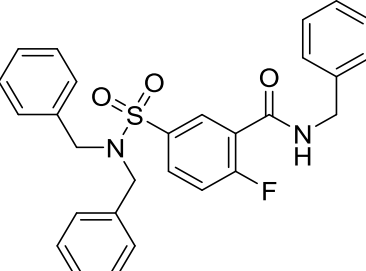
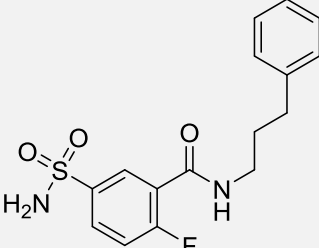


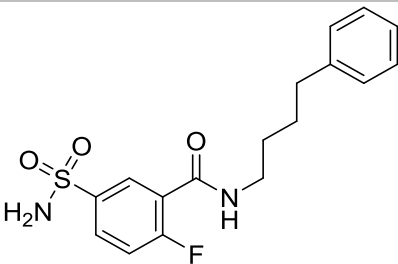
Abbildung 18: Mikroskopische Aufnahmen von infizierten und nicht-infizierten Erythrozyten mit und ohne Zugabe von Testsubstanzen.

Differentialinterferenzkontrast (DIC); Fluoreszenz: Ex: 359 nm, Em: 463 nm.²

Deutlich größeren Einfluss auf die Inhibition der Lyse hat aber eindeutig eine Derivatisierung der Carbonsäurefunktion in 1-Position (**Tabelle 10**):

Tabelle 10: Gegenüberstellung der inhibitorischen Wirkung [%] von Testsubstanzen mit Carbonsäureester- und Carbonsäureamidfunktion bei einer Konzentration von 100 μ M.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M
106		0
107		0
108		0
109		3
87		0

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M
88		0

Diese Ergebnisse zeigen eindeutig, dass Carbonsäureester und -amide die inhibitorische Wirkung der Verbindungen aufheben, so dass die freie Carbonsäure in 1-Position essentiell erscheint.

Durch der Synthese der 2-Aminobenzoesäurederivate wurde das Ziel erreicht, fluoreszierende NPP-Hemmstoffe mit sehr guter Wirksamkeit in der biologischen Testung herzustellen. Darüber hinaus brachten diese Testsubstanzen weitere Erkenntnisse über bedeutende Strukturelemente für die Inhibition der NPP. Weitere substantielle Änderungen in der Aktivität werden bei dieser Reihe nicht erwartet, daher wurde das Augenmerk auf eine neue Substanzklasse gerichtet.

3.4 Thiazolidin-2,4-dionderivate

Damit Erkenntnisse im Bereich SAR gesammelt werden können, wird, allem voran, eine Syntheseroute benötigt, die möglichst simpel, schnell durchführbar und für eine breite Masse an (kommerziell erhältlichen) Edukten einsetzbar ist. Deshalb wurde eine neue Modellstruktur gewählt: Dantrolen (**23**) (**Abbildung 19**).

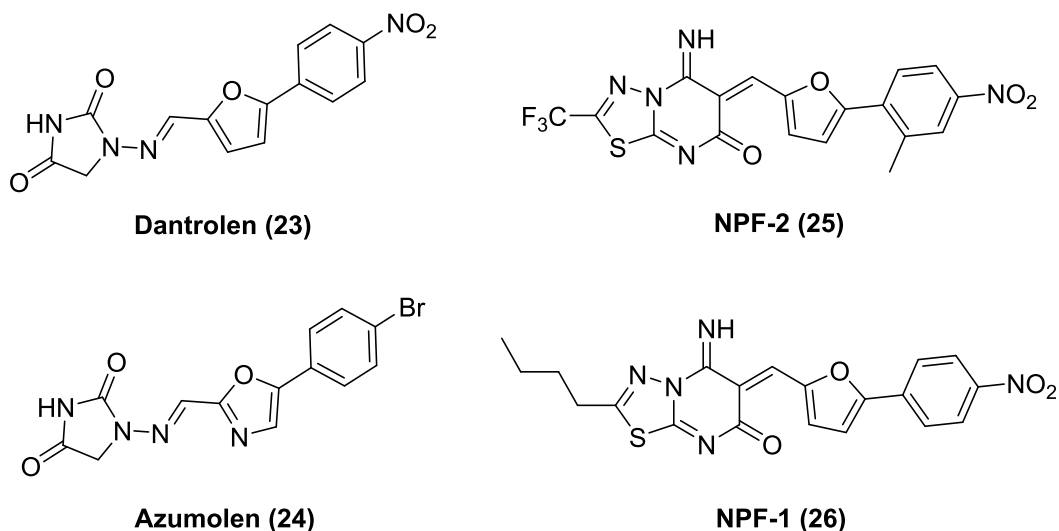
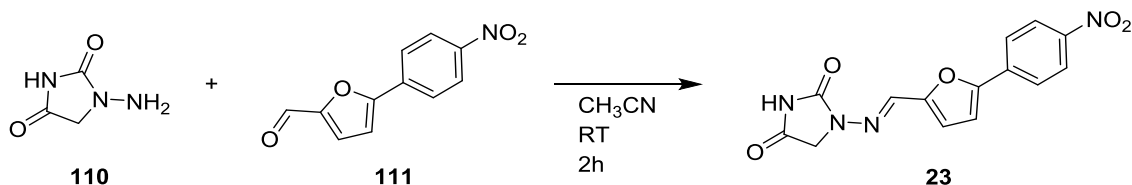


Abbildung 19: Auswahl an NPP-Inhibitoren mit Dantrolen-Grundstruktur.

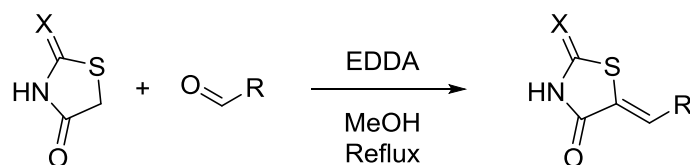
3.4.1 Synthese

Ausgangspunkt der synthetischen Arbeiten bildete eine literaturbekannte Dantrolen-Synthese aus 1-Aminohydantoin (**110**) und 5-(4-Nitrophenyl)furfural (**111**) (**Schema 10**)^[49]:



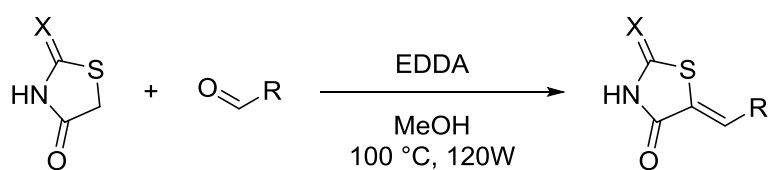
Schema 10: Dantrolensynthese.^[49]

In den Arbeitskreisen PROF. DR. W. HANEFELD und PROF. DR. M. SCHLITZER war schon lange eine ähnliche Kondensationsvorschrift bekannt, die v.a. Einsatz bei der Synthese von isomerenreinen (Z)-Rhodanin- und (Z)-Thiazolidin-2,4-dionderivaten findet (**Schema 11**):



Schema 11: Traditionelle Syntheseroute für Rhodanin- und Thiazolidin-2,4-dionderivate.^[50]
 R = Alkyl, Aryl; X = S, O. EDDA = Ethan-1,2-diammoniumdiacetat.

Auf Grund der guten Erfahrungen mit den Reaktionsbedingungen aus **Schema 11**, wurde die Kondensationsreaktion versuchsshalber unter diesen Bedingungen durchgeführt und Dantrolen (**23**) erfolgreich dargestellt, wobei die Konfiguration nicht bestimmt wurde. Wie bei der Synthese von Rhodanin- und Thiazolidin-2,4-dionderivaten üblich, fiel auch **23** als Feststoff aus. Es wurde daher beschlossen diese Syntheseroute beizubehalten. Im Lauf der Arbeit zeigte sich, dass einige Aldehyde (v.a. jene mit -M-Substituenten und nicht aromatische Aldehyde) nach dieser Vorschrift nicht umgesetzt werden konnten. Eine kleine Abwandlung der Reaktionsbedingungen führte jedoch in den meisten Fällen zum Erfolg: Die Reaktion wurde im Mikrowellenreaktor durchgeführt (**Schema 12**).



Schema 12: Synthese der Rhodanin- und Thiazolidin-2,4-dionderivate mittels Reaktor.

R = Alkyl, Aryl; X = S, O.

Auch im direkten Vergleich der Ausbeuten und Reaktionszeit war die Synthese mittels Reaktor der konventionellen Methode überlegen.

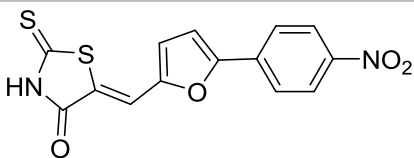
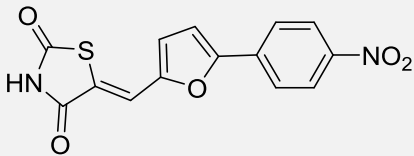
3.4.2 Ergebnisse

Folgende Vorversuche wurden unternommen um die Aktivität der Dantrolenderivate im biologischen Testsystem zu erhöhen:

1. Als Edukt der Synthese wurde der Aldehyd (**111**) beibehalten und das 1-Aminohydantoin **110** gegen Rhodanin und Thiazolidin-2,4-dion ausgetauscht (**Tabelle 11**).

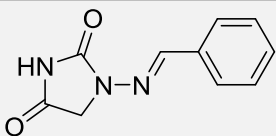
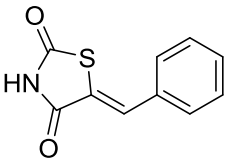
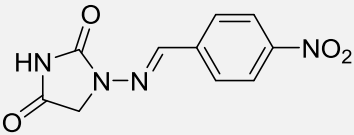
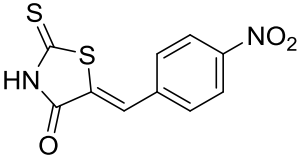
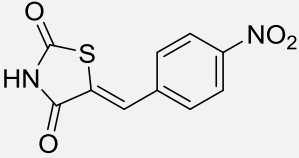
Tabelle 11: Vergleich der inhibitorischen Wirkung [%] von 23 mit dem entsprechenden Rhodanin-derivat 112 und Thiazolidin-2,4-dionderivat 113 bei verschiedenen Konzentrationen.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μM	10 μM	1 μM
23		66	n.g.	n.g.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M	10 μ M	1 μ M
112		n.g.	n.g.	n.g.
113		71	54	12

2. Bei der Kondensation wurde der Aldehyd **111** gegen Benzaldehyd und 4-Nitrobenzaldehyd ausgetauscht (**Tabelle 12**).

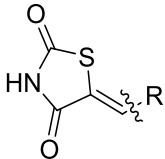
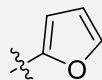
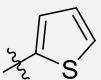
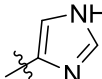
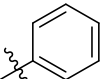
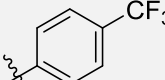
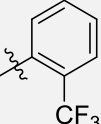
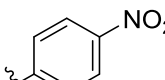
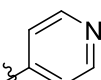
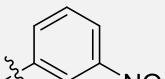
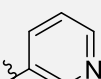
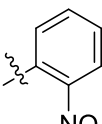
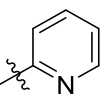
Tabelle 12: Übersicht der inhibitorischen Wirkung [%] weiterer 1-Aminohydantoin-, Rhodanin- und Thiazolidin-2,4-dionderivate bei verschiedenen Konzentrationen.

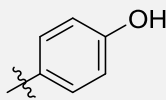
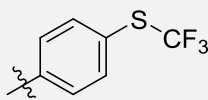
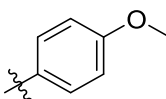
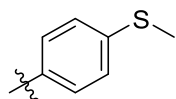
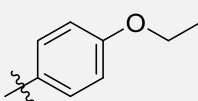
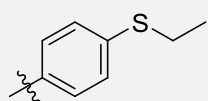
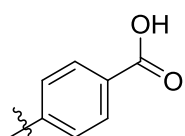
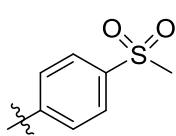
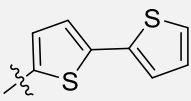
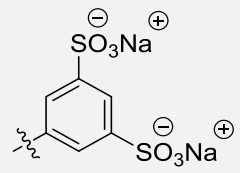
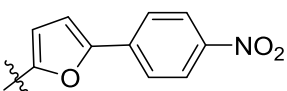
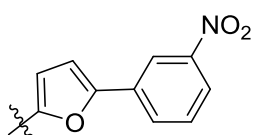
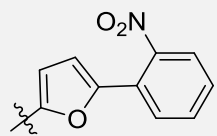
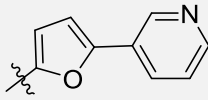
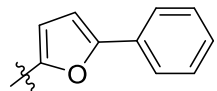
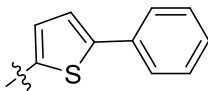
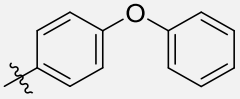
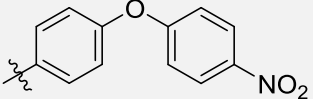
Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M	10 μ M	1 μ M
114		5	n.g.	n.g.
115		18	n.g.	n.g.
116		1	n.g.	n.g.
117		56	n.g.	n.g.
118		80	n.g.	n.g.

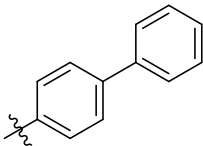
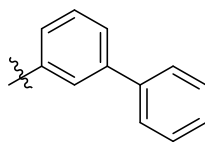
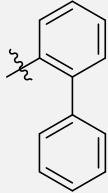
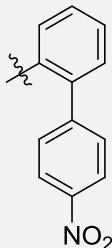
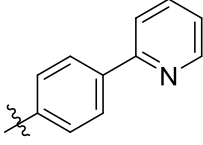
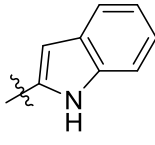
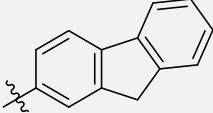
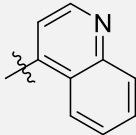
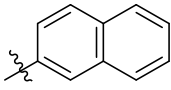
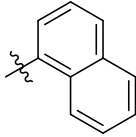
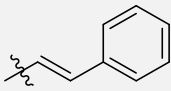
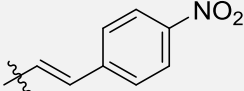
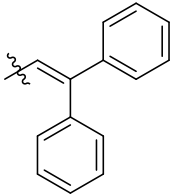
Die synthetisierten Rhodaninderivate **112** und **117** waren selbst in DMSO schwer löslich. Dies führte zu einem Aktivitätsverlust. Die Thiazolidin-2,4-dionderivate **113**, **115** und **118** zeigten im Vergleich zu den entsprechenden 1-Aminohydantoinderivaten **23**, **114**

und **116** größere inhibitorische Wirkung. Auch weil 1-Aminohydantoin selbst die NPP nicht zu inhibieren scheint^[35], wurde es im Folgenden gegen Thiazolidin-2,4-dion ausgetauscht, weitere Derivate synthetisiert und auf ihre Wirksamkeit im *assay* getestet (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Gegenüberstellung und Bewertung der Testergebnisse von Thiazolidin-2,4-dionderivaten bei einer Konzentration von 100 μ M.

					
Lfd. Nr.	R =	Inhib.	Lfd. Nr.	R =	Inhib.
119		+	120		-
121		n.g.	115		-
122		-	123		+
118		+	124		+
125		-	126		0
127		-	128		n.g.

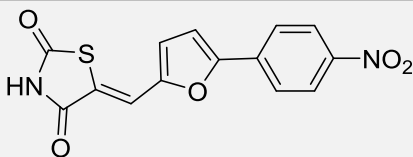
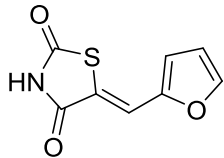
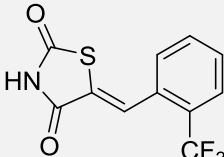
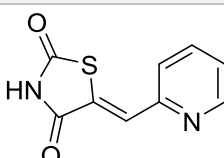
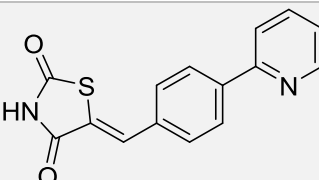
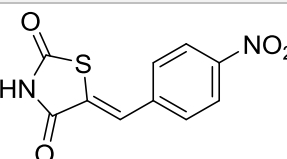
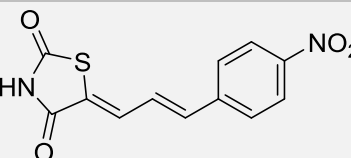
Lfd. Nr.	R =	In-hib.	Lfd. Nr.	R =	In-hib.
129		-	130		-
131		-	132		-
133		+	134		-
135		-	136		+
137		-	138		-
113		0	139		n.g.
140		0	141		n.g.
142		-	143		-
144		0	145		-

Lfd. Nr.	R =	In-hib.	Lfd. Nr.	R =	In-hib.
146		0	147		-
148		0	149		-
150		+	151		-
152		n.g.	153		n.g.
154		n.g.	155		-
156		+	157		+
158		0			

Trotz der großen Zahl dargestellter Testsubstanzen lässt sich keine eindeutige SAR ableiten. Obwohl grundlegendes Strukturelement in den bekannten NPP-Inhibitoren Dantrolen (**23**), NPF-1 (**25**) und NPF-2 (**26**), scheint der 5-(4-Nitrophenyl)furfuryl-Rest für die inhibitorische Wirkung im biologischen Testsystem nicht essentiell zu sein. Einige andere Reste zeigen deutlich größere Aktivität. Beim Vergleich der besten Substanzen

dieser Syntheseriehe miteinander, fällt auf, dass die Mehrheit Reste mit hoher Elektronendichte trägt. Meist sind an diesem Molekülteil Substituenten mit starkem -M-Effekt und/oder -I-Effekt vorhanden. Außerdem scheint es günstig zu sein, wenn die Reste eine möglichst langgestreckte, lineare Anordnung einnehmen können (Tabelle 14).

Tabelle 14: Gegenüberstellung der inhibitorischen Wirkung [%] der besten Thiazolidin-2,4-dionderivate.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 µM	10 µM	1 µM
113		71	54	12
119		81	n.g.	n.g.
123		75	n.g.	n.g.
128		76	n.g.	n.g.
150		93	65	15
118		80	n.g.	n.g.
157		86	75	4

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M	10 μ M	1 μ M
156		77	37	1
158		74	13	0
136		85	14	8
133		80	69	4

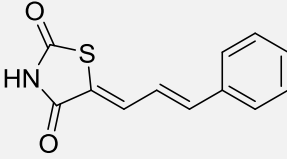
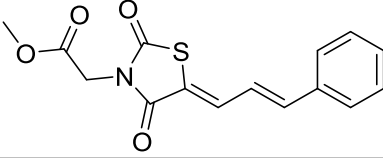
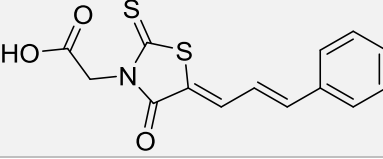
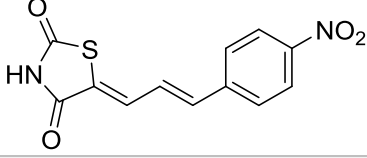
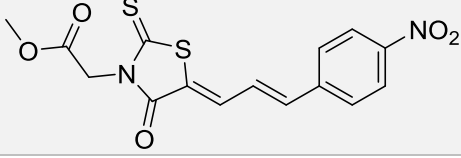
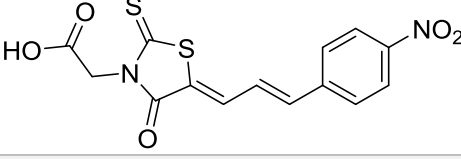
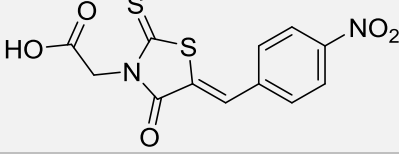
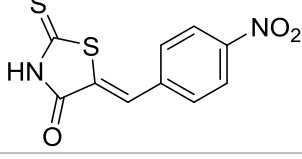
Das Thiazolidin-2,4-dionderivat **150** ist in seiner Wirksamkeit durchaus mit den Benzoesäurederivaten vergleichbar. Besonders hervorzuheben ist dabei die Hemmung der Lyse im zweistelligen Bereich (15 %) bei einer Konzentration von nur 1 μ M; aber auch bei einer Konzentration von 100 μ M zeigte **150** Bestwerte (93 %). Somit ist (Z)-5-(4-(Pyridin-2-yl)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion (**150**) die wohl wirksamste synthetisierte Substanz dieser äußerst wirksamen Reihe.

Zimtsäurederivate mit freier Carbonsäuregruppe sind seit langem als NPP-Inhibitoren bekannt.^[51] Bei den hier dargestellten Kondensationsprodukte verschieden-substituierter Zimtaldehyde **156**, **157** und **158** übernimmt das Thiazolidin-2,4-dion die acide Funktion. Alle Derivate zeigten sehr gute Aktivität in der biologischen Testung und bestätigen die Ergebnisse aus der Biotinreihe, nämlich dass vorhandene Nitrogruppen die inhibitorische Wirkung, v.a. bei geringeren Substanzkonzentrationen, erhöhen.

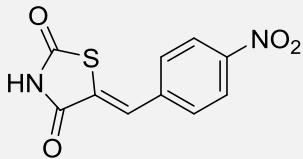
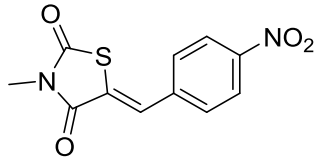
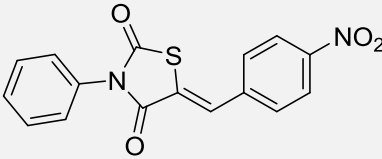
Schon die vorangegangenen Verbindungsklassen (Biotine und Benzoesäuren) ließen die Frage aufkommen, ob ein deprotonierbares Strukturelement tatsächlich Einfluss auf die

Wirksamkeit der Testsubstanzen hat. Daher wurden verschiedene *N*-substituierte Thiazolidin-2,4-dionderivate³ in die biologische Testung gegeben (**Tabelle 15**):

Tabelle 15: Vergleich der inhibitorischen Wirkung [%] von *N*-substituierten und *N*-unsubstituierten Thiazolidin-2,4-dionderivaten bei verschiedenen Konzentrationen.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 µM	10 µM	1 µM
156		77	37	1
I		1	n.g.	n.g.
II		6	n.g.	n.g.
157		86	75	4
III		2	n.g.	n.g.
IV		5	n.g.	n.g.
V		6	n.g.	n.g.
117		56	n.g.	n.g.

³ synthetisiert von Y. ASFAHA im Rahmen ihrer Masterarbeit im Arbeitskreis PROF. DR. M. SCHLITZER, kenntlich gemacht durch römische Ziffern.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M	10 μ M	1 μ M
118		80	n.g.	n.g.
159		0	n.g.	n.g.
160		n.g.	n.g.	n.g.

Trotz der Ähnlichkeit jener Derivate mit den besten *N*-unsubstituierten Testsubstanzen, zeigte sich hier ganz deutlich ein Verlust der Wirksamkeit. Der Vergleich der Verbindungen **117** und **118** mit den *N*-substituierten Derivaten **159** und **160** zeigt eindeutig, dass der *N*-unsubstituierte, acide Heterozyklus essentiell ist. Die bloße Anwesenheit einer anderen aciden Funktion (wie eine Carbonsäuregruppe) in diesem Bereich ist nicht ausreichend (vgl. **IV** und **V**). Der Aktivitätsverlust liegt vermutlich in der Größe und Geometrie dieser Moleküle begründet. Darüber hinaus könnte auch die verringerte Löslichkeit der meisten *N*-substituierten Thiazolidin-2,4-dionderivate im Vergleich zu den *N*-unsubstituierten einen Anteil an dem Aktivitätsverlust in der biologischen Testung haben.

3.5 Vergleich der synthetisierten Verbindungen mit bekannten NPP-Inhibitoren

Bereits in einer der ersten Studien zur Beeinflussung der NPP durch 2-Amino-5-nitrobenzoesäurederivate kam die Hypothese auf, dass gute Inhibitoren der NPP deprotonierbare Gruppen und einen langen, hydrophoben Rest tragen.^[24,32] Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen diese Hypothese weitestgehend und leisten einen weiteren Beitrag zur Erforschung der NPP.

Beim Vergleich der wirksamsten bekannten NPP-Inhibitoren mit den wirksamsten Substanzen dieser Arbeit, können weitere Rückschlüsse gezogen werden:

Neben einer möglichst linearen Struktur und mindestens einer deprotonierbaren Funktionalität ist das Vorhandensein von Substituenten mit -M- und -I-Effekt, sowie Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren (HBB-Akzeptoren) offenbar bedeutsam.

Die besten Inhibitoren dieser Arbeit stammen aus der Gruppe der Thiazolidin-2,4-dione. Es stellt sich die Frage, ob durch weiterführende Substitution die Wirksamkeit dieser Verbindungen gesteigert werden kann. Beim Blick auf die Hemmstoffe aus der 2-Amino-5-sulfamoylbenzoesäurereihe (**14**, **18**, **19**) fällt auf, dass ihre verbesserte Wirkung im Vergleich zu NPPB (**13**) und seinen Derivaten offenbar auf einem zusätzlichen Rest in 4-Position beruht. V.a. H158 (**19**) ähnelt mit seinem Biphenylmotiv Verbindung **150**, einer der wirksamsten Substanz dieser Arbeit (**Abbildung 20**).

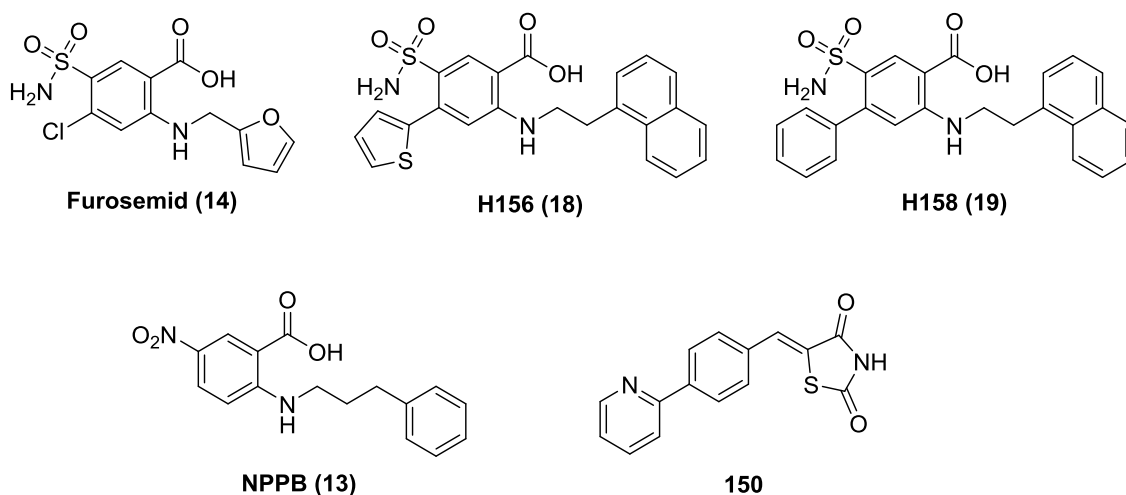


Abbildung 20: Strukturformeln der Verbindung **150** sowie der bekannten NPP-Inhibitoren **13**, **14**, **18** und **19**.

Möglicherweise kann **150** durch entsprechende Substitution an die räumliche Struktur von **19** angeglichen werden und so seine Aktivität in der biologischen Testung erhöhen. Die folgenden Überlagerungen sollen dazu beitragen herauszufinden, welcher Molekülteil von Verbindung **150** dem zentralen Aromaten von H158 (**19**) entsprechen könnte, um Positionen zur weiteren Derivatisierung zu identifizieren.

Ein solcher zweidimensionaler Abgleich struktureller Deckungsgleichheit und elektronischer Eigenschaften der funktionellen Gruppen kann zwar keine computergestützte dreidimensionale Überlagerung energetisch minimierter Konformationen ersetzen, lässt aber durchaus sinnvolle Schlussfolgerungen zur Derivatisierung zu. Diese Derivate können anschließend in der biologischen Testung auf ihre Wirksamkeit überprüft werden.

Der Inhibitor H158 (**19**) wird zunächst in einzelne Molekülteile zerlegt:

Der zentrale Aromat (rot dargestellt), die deprotonierbare Funktion (dunkelblau), der -M-, -I-Substituent (türkis), der Substituent in 4-Position (grün) und der lange, hydrophobe Rest in 2-Position (orange).

Anschließend wird Verbindung **150** in drei Abschnitte aufgeteilt und mit dem zentralen Aromaten von Verbindung **19** überlagert. Dabei soll der höchstmögliche Deckungsgrad beider Strukturen bei nahezu unveränderten Wechselwirkungseigenschaften (WWE) erzielt werden (**Abbildung 21**, **Abbildung 22**, **Abbildung 24**).

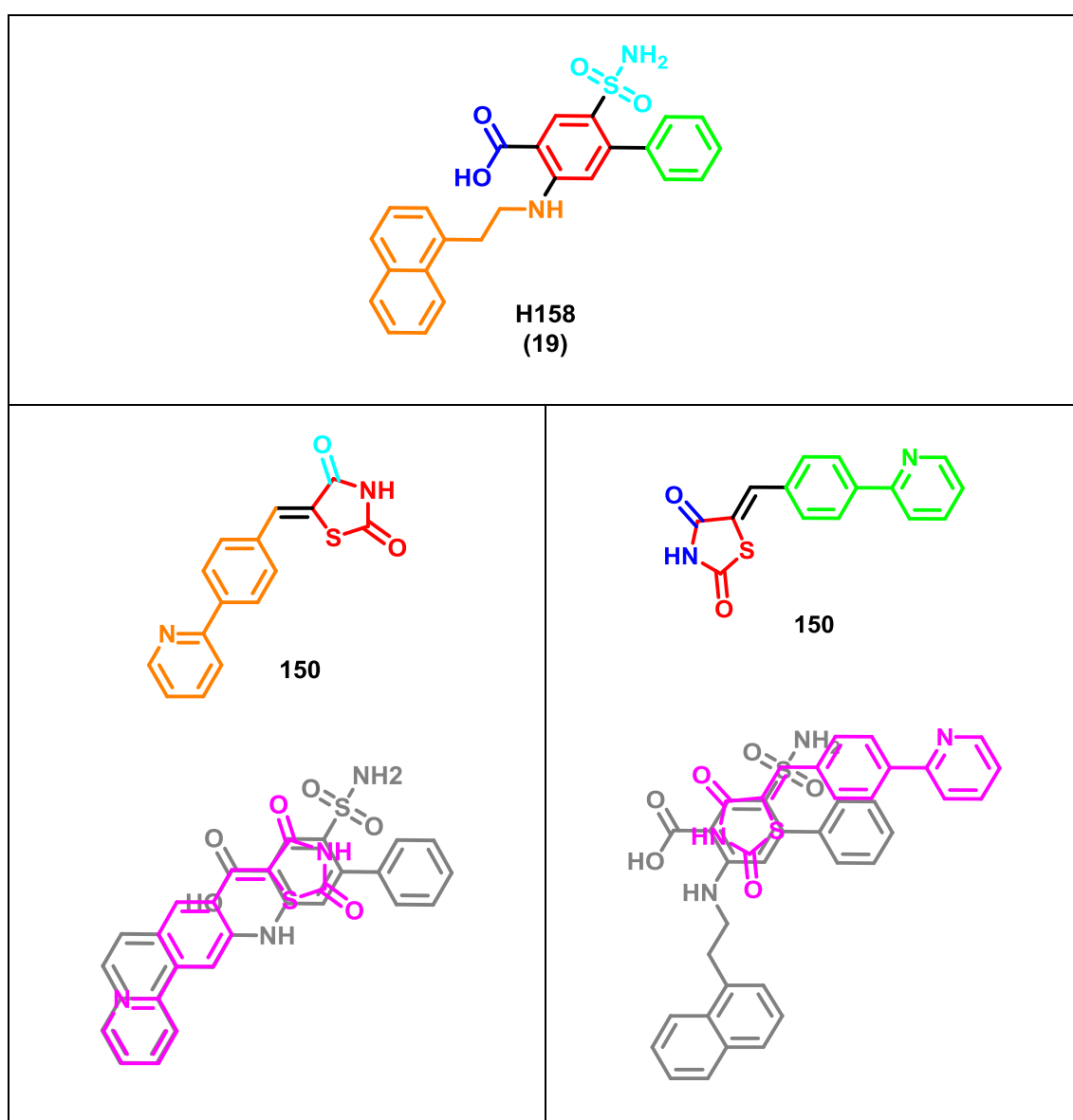


Abbildung 21: Überlagerung (grau-pink) des Thiazolidin-2,4-dionteils mit dem zentralen Aromaten der Verbindung **19**

Bei der Überlagerung des Thiazolidin-2,4-dionteils mit dem zentralen Aromaten der Verbindung **19** (**Abbildung 21**) fällt auf, dass die größte Übereinstimmung der Strukturen erzielt wird, wenn der 4-(Pyridin-2-yl)benzylidenrest der Verbindung **150** dem orange dargestellten langen Rest von H158 (**19**) entspricht. Wäre dies der Fall, könnte der grün dargestellte, aktivitätssteigernde Molekülteil der bekannten NPP-Inhibitoren der 2-Amino-5-sulfamoylbenzoesäurereihe durch *N*-Substitution von **150** ausgefüllt werden. Wie im Rahmen dieser Arbeit allerdings gezeigt worden ist, führt die *N*-Substitution zu einem Wirkverlust der Thiazolidin-2,4-dionderivate (vgl. Kapitel 3.4.2), da die acide Funktion verloren geht. Weitere Derivatisierung von **150** wäre somit nicht zielführend. Daher wird im nächsten Schritt der Pyridinring der Verbindung **150** mit dem zentralen Aromaten überlagert (**Abbildung 22**):

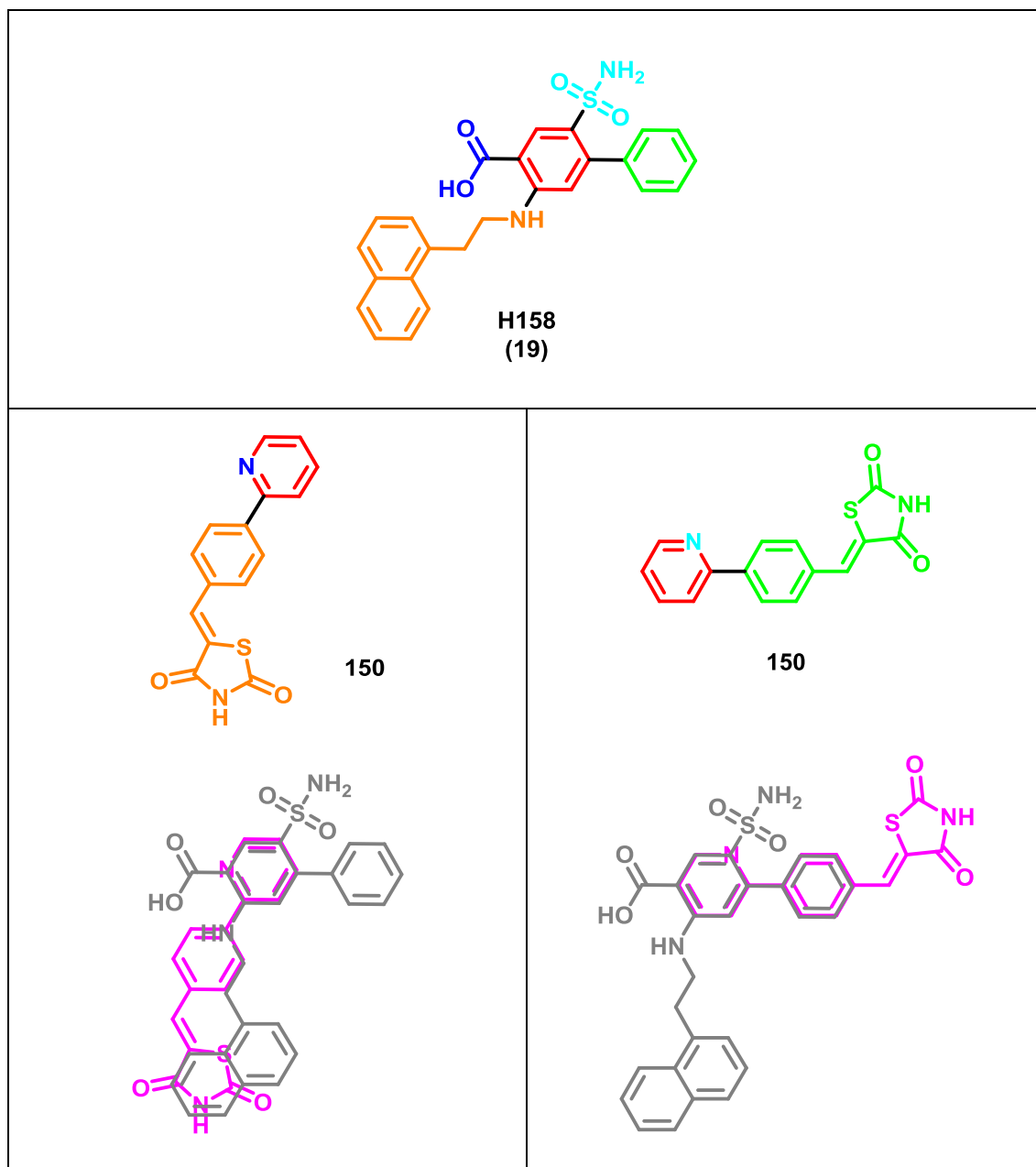


Abbildung 22: Überlagerung (grau-pink) des Pyridinrings der Verbindung **150** mit dem zentralen Aromaten der Verbindung **19**.

In der linken Überlagerung wurde **150** über den orangenen Molekülteil gelegt. Dieses Bild zeigt zwar eine hohe Deckungsgleichheit beider Verbindungen, jedoch unterscheiden sich die orangenen Molekülteile stark in ihren WWE. So würden die Voraussetzungen für eine Inhibition der NPP vermutlich nicht erfüllt werden. Im rechten Bild kann der Pyridin-Stickstoff die Sulfamoylgruppe als möglichen HBB-Akzeptor imitieren, auch wenn eine solche HBB deutlich schwächer wäre. Im Rahmen dieser Arbeit ist gezeigt worden, dass eine *N*-Substitution der Sulfamoylgruppe mit großen Benzylresten die Wirksamkeit der Hemmstoffe kaum beeinflusst (vgl. Kapitel 3.3.2). Es ist daher nicht auszuschließen, dass

auch die polarere Thiazolidin-2,4-diongruppe in dieser räumlichen Umgebung akzeptiert werden könnte. Bei dieser Überlagerung könnten weitere Substituenten am Pyridinring die Wirksamkeit von Verbindung **150** steigern (**Abbildung 23**).

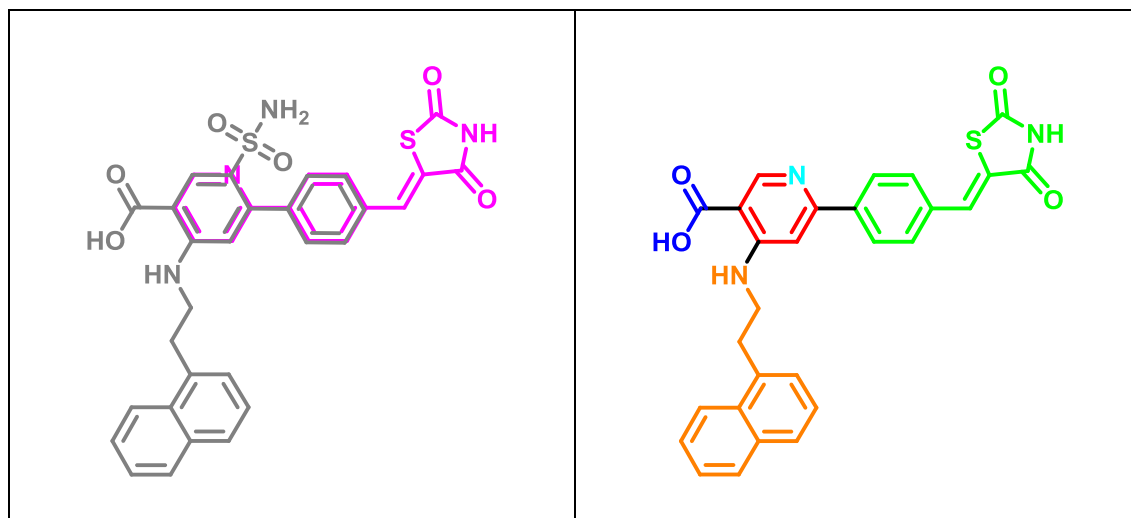


Abbildung 23: Durch die Überlagerung (grau-pink) inspirierter Derivatisierungsvorschlag (bunt).

Um noch höhere Übereinstimmungen in Deckungsgleichheit und WWE bei der Überlagerung beider Substanzen zu erhalten, wird im Folgenden der Phenylring der Verbindung **150** über den zentralen Aromaten von H158 (**19**) gelegt (**Abbildung 24**):

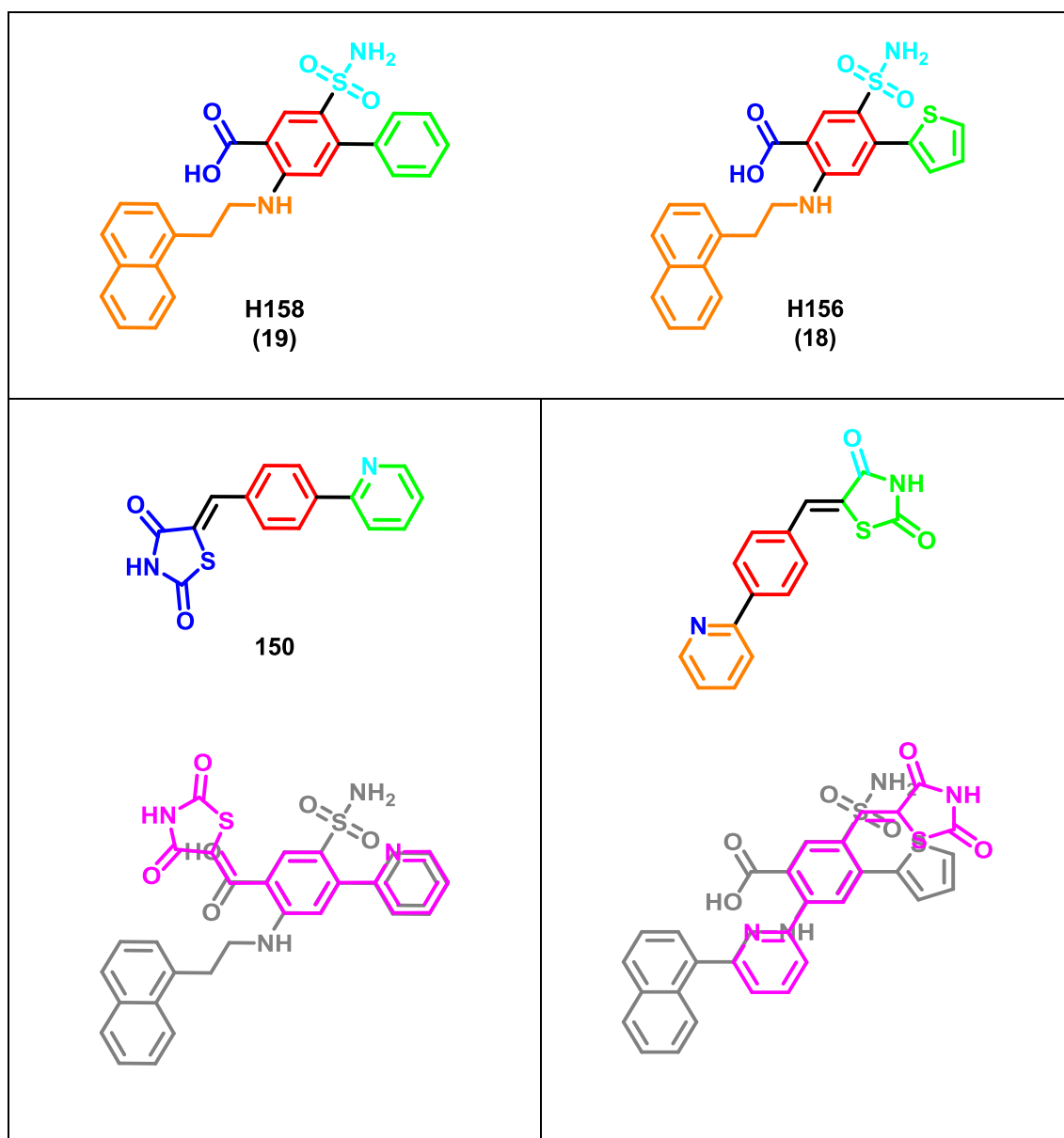


Abbildung 24: Überlagerung (grau-pink) des Phenylrings der Verbindung 150 mit dem zentralen Aromaten der Verbindungen 18 und 19.

Diese Überlagerung der Phenylringe zeigt optisch die höchste Übereinstimmung in Deckung und WWE. Im linken Bild übernimmt das Thiazolidin-2,4-dion die Funktion der deprotonierbaren Gruppe (dunkelblau) und der elektronenreiche Pyridin-Stickstoff findet sich in räumlicher Umgebung zum -I-, -M-Substituenten (türkis). Im rechten Bild könnte der elektronenreiche Pyridin-Stickstoff die Elektronendichte der Carbonsäurefunktion (dunkelblau) nachahmen. Der Carbonyl-Sauerstoff des Heterozyklus übernehme hier die Funktion der Sulfamoylgruppe als möglicher HBB-Akzeptor (türkis). Auffällig ist zudem, dass das Schwefelatom der Verbindung **150** bei

dieser Überlagerung räumlich nahe dem Schwefelatom des Thiophenrings von H156 (**18**) liegen kann. Für H156 (**18**) ist die beste, bisher bekannte Inhibition des *P. falciparum*-Wachstums durch Blockade der NPP dokumentiert ($IC_{50} = 41 \text{ nM}$).^[33] Die Analyse der Überlagerungen aus **Abbildung 24** führt zu weiteren Vorschlägen der Derivatisierung (**Abbildung 25**).

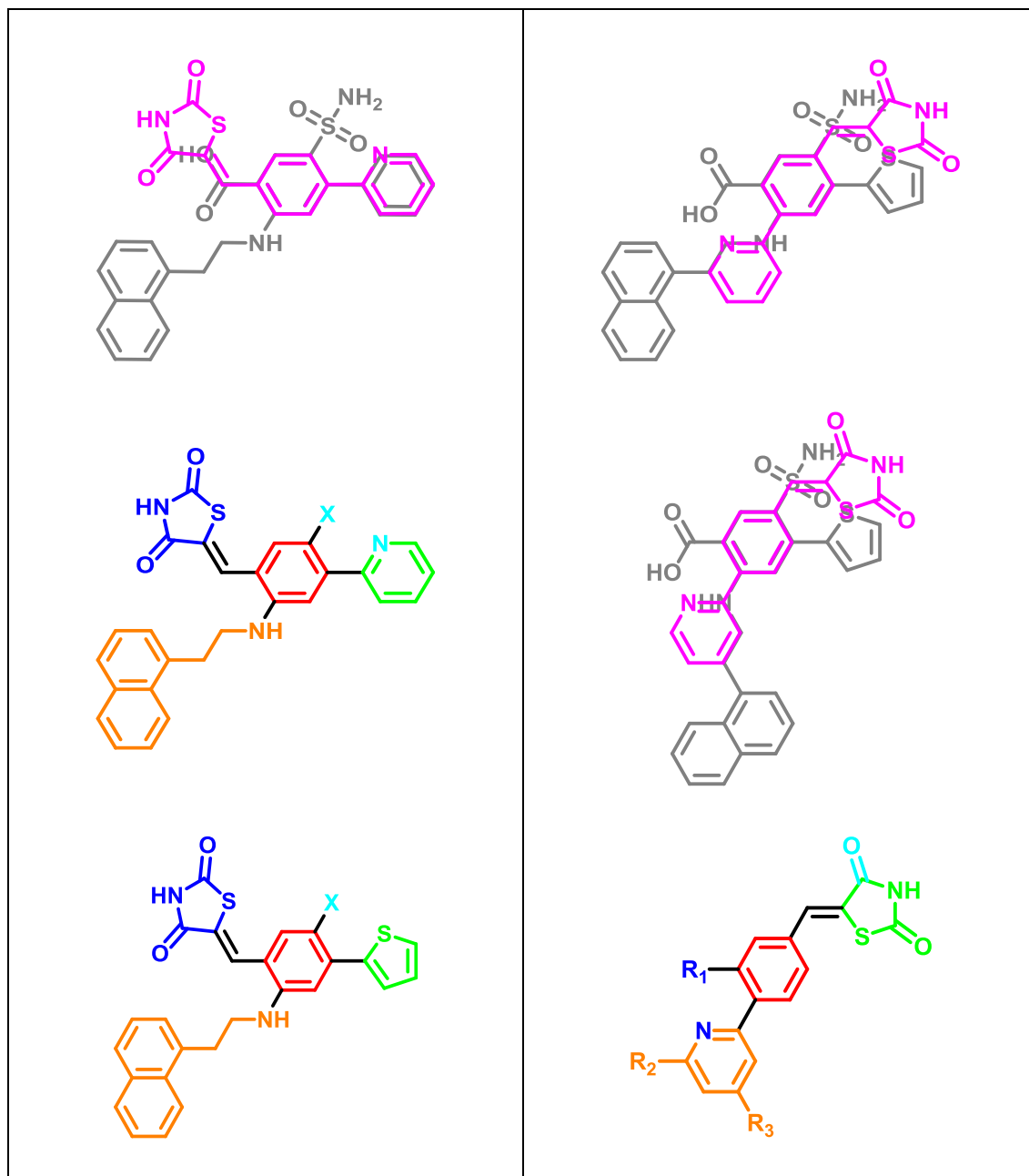


Abbildung 25: Durch Überlagerung (grau-pink) inspirierte Vorschläge zur Derivatisierung (bunt).
 X = H, SO₂NH₂, NO₂; R₁ = H, COOH; R₂ = H, 1-Naphthyl; R₃ = H, 1-Naphthyl.

Sollte die Wirksamkeit von Verbindung **150** auf den Übereinstimmungen mit den Funktionalitäten der Inhibitoren **18** und **19** beruhen, könnten diese weiterführenden Derivatisierungen der besten Verbindung dieser Arbeit (**150**) zu noch wirksameren Hemmstoffen der NPP mit Thiazolidin-2,4-diongrundstruktur führen.

Noch steht der endgültige Beweis aus, dass alle drei synthetisierten Verbindungsklassen dieselbe Zielstruktur inhibieren. Die mikroskopischen Aufnahmen des *assays* deuten darauf hin, dass alle wirksamen Substanzen erst in den Erythrozyten aufgenommen werden und sich anschließend an der Membran anreichern. Für Furosemid (**14**) und Dantrolen (**23**) ist ein allosterischer Wirkmechanismus postuliert worden.^[36,52] Ein solcher Mechanismus ist auch für die Testsubstanzen denkbar. Es wäre möglich, dass sie durch Interaktion mit Strukturen außerhalb der eigentlichen Zielstruktur die geschlossene Form des Kanals stabilisieren oder die Pore indirekt verschließen. Würden die Hemmstoffe die NPP tatsächlich auf eine solche, indirekte Art adressieren, ginge dies auch konform mit der Vielfalt an identifizierten Kanaltypen, Hypothesen und Funktionalitäten der bekannten Inhibitoren.

Beobachtungen bei der Durchführung der biologischen Testung zeigten außerdem, dass sich alle starken Inhibitoren der NPP auch im Zytosol des Parasiten anreichern. Auch wenn die NPP aus verschiedenen Strukturen (z.B. Anionen- und Kationenkanäle) bestehen sollten, die nicht alle von einer einzelnen Substanz inhibiert werden können, so ergibt sich u.U. ein dualer Wirkmechanismus der NPP-Hemmstoffe:

Zum einen wird durch die Inhibition der NPP die Versorgung des Malariaerregers mit wichtigen Nährstoffen unterbunden, zum anderen könnten die Substanzen auch im Zytosol des Parasiten mit essentiellen Strukturen des Erregers, z.B. in der Mitochondrienmembran, interagieren. Natürlich muss letzteres erst in anderen Testsystemen, beispielsweise einem *P. falciparum*-Wachstums *assay* überprüft werden. Für Anthracen-Polyamin-Konjugate, die vermutlich in die Parasiten-DNA interkalieren, ist eine Inhibition des *P. falciparum*-Wachstums nachgewiesen. Diese Konjugate zeigen unter dem Mikroskop eine sehr ähnliche Verteilung im Erythrozyten wie die wirksamen Inhibitoren dieser Arbeit (vgl. Kapitel 3.2.2). Eine genauere Untersuchung der Wirkung von NPP-Hemmstoffen auf das Überleben des Parasiten im Erythrozyten über mehrere Tage wäre daher sinnvoll und notwendig.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Auf Grund des begrenzten Vorrats von Wirkstoffen gegen die Infektionskrankheit Malaria und der hohen Resistenzentwicklung gegen diese Substanzen, ist es unabdingbar, neue Zielstrukturen für eine mögliche Arzneimittelentwicklung zu identifizieren und zu adressieren. Bei der Infektion von Erythrozyten mit Malaria-Parasiten kommt es zur Ausbildung sogenannter *New Permeability Pathways* (NPP) in der Erythrozytenmembran, die diese für verschiedene Substrate durchlässig machen. Die molekulare Identität der NPP und ob sie mögliche Zielstrukturen zur Wirkstoffentwicklung darstellen, ist bislang nicht geklärt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue Inhibitoren der NPP von *P. falciparum*-infizierten Erythrozyten synthetisiert und auf ihre Wirksamkeit im iso-osmotischen Hämolyse *assay* getestet. Diese Verbindungen können in drei Substanzklassen eingeteilt werden (**Abbildung 26**):

1. Biotinderivate
2. 2-Aminobenzoesäurederivate
3. Thiazolidin-2,4-dionderivate

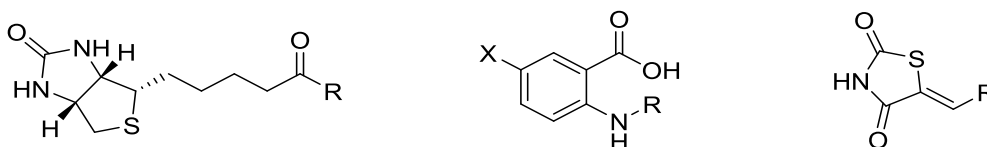


Abbildung 26: Grundstrukturen der ausgewählten Substanzklassen.

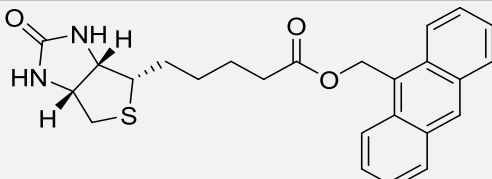
Biotinderivate, Benzoessäurederivate, Thiazolidindionderivate (von links nach rechts).

Jede dieser Substanzklassen brachte neue Erkenntnisse für das grundlegende Verständnis von NPP hervor.

Auf Grund der Eigenfluoreszenz einiger biotinylierter Verbindungen konnten an Hand fluoreszenzmikroskopischer Untersuchungen die Aufnahme und Verteilung der Testsubstanzen in unterschiedlichen Kompartimenten der *P. falciparum*-infizierten Erythrozyten gezeigt werden. Durch ihren Biotinteil können die Testsubstanzen in zukünftigen Untersuchungen auch verwendet werden, um die von ihnen gebundenen NPP-Strukturen durch Affinitätschromatographie mit Streptavidin anreichern und identifizieren zu können. Somit leisten die Verbindungen einen weiteren Beitrag in der Grundlagenforschung zum Thema NPP.

Das beste Derivat dieser Reihe, **44**, zeigte eine gute Inhibition der Lyse in der biologischen Testung (**Tabelle 16**).

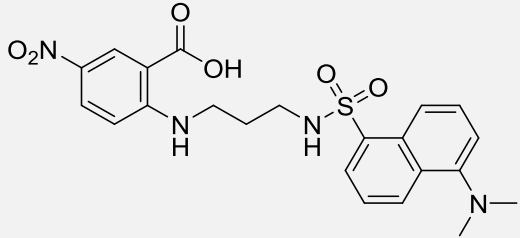
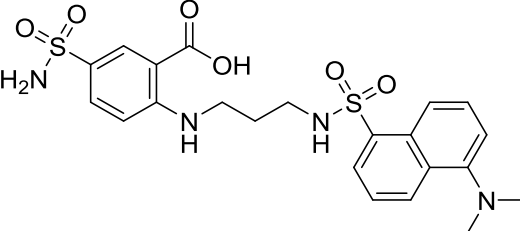
Tabelle 16: Inhibitorische Werte [%] der Verbindung 44 bei verschiedenen Konzentrationen.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M	10 μ M	1 μ M
44		71	9	2

Die Wirksamkeit dieses Biotinderivats könnte durch Substitutionen am Anthracengerüst zusätzlich gesteigert werden. Sinnvoll wären beispielsweise deprotonierbare Funktionalitäten sowie -I- und -M-Substituenten. Durch den Einsatz eines Mikrowellenreaktors kann die Synthese darüber hinaus zeitlich optimiert werden (z.B. nach MEIER *et al.* 2006^[53]). So können vermutlich auch sterisch sehr anspruchsvolle oder weniger nukleophile Amine (beispielsweise sekundäre Amine) zur Reaktion gebracht und weitere wirksame Biotinderivate dargestellt werden.

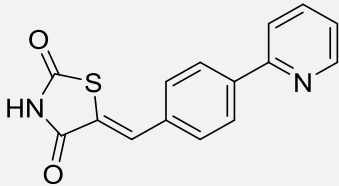
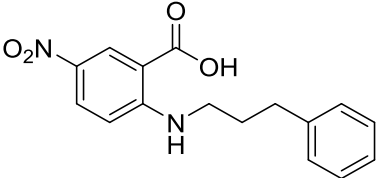
Auch während den Arbeiten an 2-Aminobenzoessäurederivaten konnte durch Zuhilfenahme eines Reaktors eine zuverlässige und schnelle Synthesemethode für verschiedenartige 5-Nitro- und 5-Sulfamoyl-substituierte Verbindungen entwickelt werden, die für den Einsatz wenig nukleophiler Amine geeignet ist. Somit wurde die Synthese neuer, wirksamer und auch fluoreszierender 2-Aminobenzoessäurederivate ermöglicht (**Tabelle 17**). Wegen ihrer starken NPP-inhibierenden Wirkung eignen sich 2-Amino-benzoessäureverbindungen sehr gut als Werkzeuge zur Erforschung jener Strukturen und könnten zukünftig z.B. mit kovalent bindenden Gruppen, wie Benzophenonen, oder sogar mit Biotinderivaten gekuppelt werden. Eine geeignete Syntheseroute steht nun zur Verfügung.

Tabelle 17: Inhibitorische Werte [%] der fluoreszierenden Verbindungen 101 und 102 bei verschiedenen Konzentrationen.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M	10 μ M	1 μ M
101		73	46	6
102		83	63	16

Außerdem wurde im Rahmen dieser Arbeit eine neue Substanzklasse von NPP-Hemmstoffen entdeckt: Thiazolidin-2,4-dionderivate. Einige der synthetisierten Substanzen zeigten inhibitorische Werte, die mit den besten, bislang bekannten NPP-Inhibitoren, wie z.B. NPPB (**13**), vergleichbar sind (**Tabelle 18**).

Tabelle 18: Gegenüberstellung der Testergebnisse des wirksamsten Thiazolidin-2,4-dionderivats (150) und NPPB (13) bei verschiedenen Konzentrationen.

Lfd. Nr.	Strukturformel	100 μ M	10 μ M	1 μ M
150		93	65	15
13		86	87	28

Diese Thiazolidin-2,4-dion tragenden Verbindungen konnten und können durch weiterführende Derivatisierung zudem zur genaueren Beurteilung von essentiellen Strukturelementen der Hemmung der NPP genutzt werden. Bedeutsam ist offenbar eine möglichst lineare räumliche Anordnung der Substanzen, mindestens eine deprotonierbare Funktionalität, das Vorhandensein von Substituenten mit -M- und -I-Effekt, sowie HBB-Akzeptoren. Um diese aufgestellten Hypothesen weiter zu validieren, wurde eine Derivatisierung des besten Thiazolidin-2,4-dionderivats dieser Arbeit (**150**) vorgeschlagen (**Abbildung 27**):

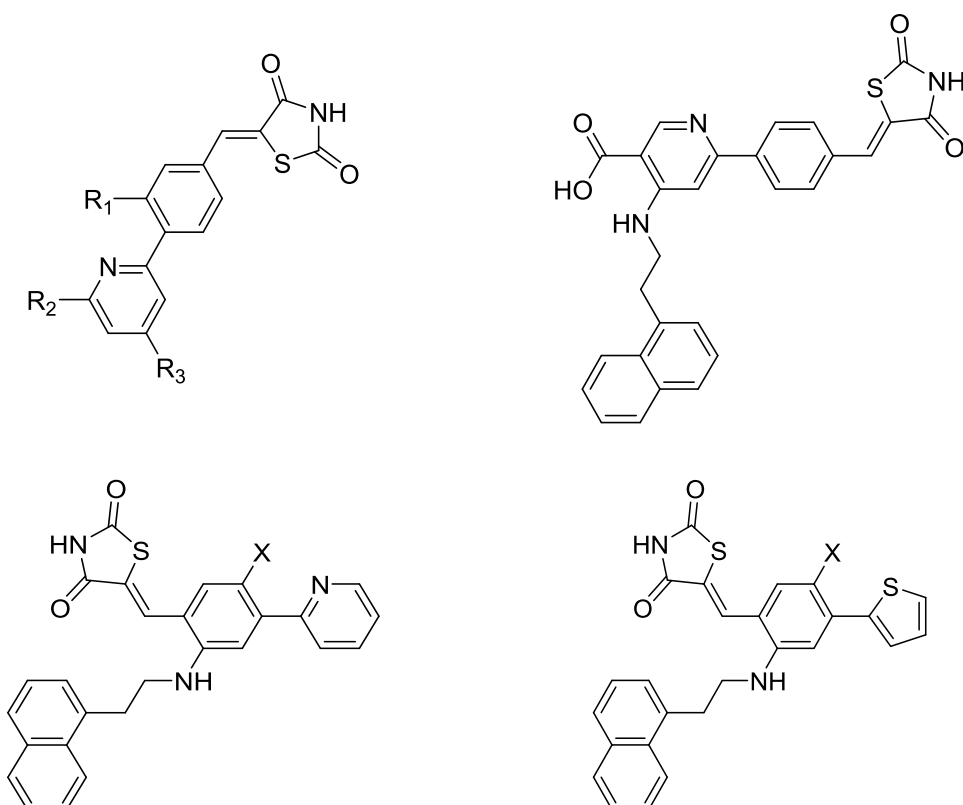


Abbildung 27: Derivatisierungsvorschläge für Verbindung 150.

$R_1 = \text{H, COOH}$; $R_2 = \text{H, 1-Naphthyl}$; $R_3 = \text{H, 1-Naphthyl}$; $X = \text{H, SO}_2\text{NH}_2, \text{NO}_2$.

In der biologischen Testung ist beobachtet worden, dass die wirksamsten Inhibitoren der NPP augenscheinlich das Zytosol des Parasiten erreichen. Daher sind zusätzliche biologische Tests zur Wirkung auf das Plasmodium selbst bedeutsam für die Weiterentwicklung der synthetisierten Substanzen zu möglichen Arzneimitteln.

Somit ist mit dieser Arbeit der Grundstein für die schnelle Synthese weiterer wirksamer NPP-Inhibitoren gelegt und ein wichtiger Beitrag zum grundlegenden Verständnis der NPP und dem strukturellen Aufbau ihrer Hemmstoffe geleistet worden.

5 Experimententeil

5.1 Vorbemerkungen

Reaktionen

Alle verwendeten Chemikalien wurden kommerziell von den Firmen *ABCR, Acros, Alfa Aesar, Applichem, Carbolution Chemicals, Carl Roth, Fisher Scientific, Matrix Scientific, Maybridge, Sigma-Aldrich* und *TCI* erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Lösungsmittel von technischer Qualität wurden vor Gebrauch destilliert, Lösungsmittel mit der Reinheit p.a. und HPLC-grade direkt eingesetzt.

Standardmäßig wurden die Reaktionen unter Argonatmosphäre durchgeführt.

Reaktionen unter Mikrowellenstrahlung erfolgten in drucksicheren, geschlossenen Glasreaktionsgefäßen in einem Reaktor der Firma *CEM*, Typ Discover bei deaktiviertem p_{\max} . Soweit nicht anderweitig beschrieben, handelt es sich bei allen verwendeten Lösungen um wässrige Lösungen.

Chromatographische Methoden

Die Detektion der Substanzen erfolgte per Dünnschichtchromatographie auf kieselgelbeschichteten Aluminiumfolien (*Macherey-Nagel* Alugram SIL G/UV254) mit einer UV-Lampe über Fluoreszenzlöschung ($\lambda = 254$ nm) bzw. Fluoreszenz ($\lambda = 365$ nm).

Die säulenchromatographische Aufreinigung der Substanzen wurde nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie an Kieselgel (Korngröße 40-63 μm , *Macherey-Nagel*) bei schwachem Überdruck durchgeführt. Die Mischungsverhältnisse der verwendeten Fließmittel sind in Volumenprozent angegeben.

Analytische Chromatogramme wurden mit einer HPLC-Anlage (*Shimadzu* LC-10A-Anlage, SCL-10AVP System Controller, SIL-10AXL Auto Injector, SPD-M10AVP Diodearray-Detektor, LC-10ATVP Pumpen, CTO-10A Säulenofen) erstellt. Als stationäre Phase diente eine C18-Säule (*Macherey-Nagel* Nucleodur, 5 μm , 100 Å, 4.6×250 mm). Als mobile Phase wurde ein $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ -Gradient mit 0,1 % TFA gewählt ($\text{pH} \approx 2$) und folgende Parameter verwendet:

Flussrate 1 mL/min; Fließmittel A: 0,1 % TFA in Reinstwasser; Fließmittel B: 0,1 % TFA in CH_3CN ; Gradient linear mit 1 % B pro Minute. Die Detektion erfolgte bei $\lambda = 220$ nm.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem MEL-TEMP-II-Schmelzpunktmessgerät der Firma *Barnstead Thermolyne Corporation* gemessen und sind unkorrigiert.

Kernresonanzspektroskopie

NMR-Spektren wurden mit den Geräten ECA-500 ($\nu = 500$ MHz für ^1H u. $\nu = 125$ MHz für ^{13}C), bzw. ECX-400 ($\nu = 400$ MHz für ^1H u. $\nu = 100$ MHz für ^{13}C) der Firma *Jeol* in der NMR-Serviceabteilung des Fachbereichs Pharmazie der Philipps-Universität Marburg aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ [ppm] sind relativ zu Tetramethylsilan (= 0 ppm) angegeben. Als interne Standards der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren dienen die Signale der undeuterten Lösungsmittelanteile [ppm]:

Aceton- d_6 (2,05 ^1H ; 206,26 u. 29,84 ^{13}C); DMSO- d_6 (2,50 ^1H ; 39,52 ^{13}C); D_2O (4,79 ^1H); TFA- d_1 (11,50 ^1H ; 164,2 u. 116,6 ^{13}C).

Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben; es gelten die üblichen Abkürzungen für Signalmultiplizitäten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

Ausgewertet wurden die Spektren mit dem Programm "Delta NMR Processing and Control Software" v4.0, v5.0 u. v5.1 für Windows der Firma *Jeol*.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden am ATR-FT-IR-Spektrometer Alpha-P der Firma *BRUKER* aufgenommen. Die Verbindungen wurden als Reinsubstanzen vermessen. Charakteristische Banden sind mit entsprechender Wellenzahl ν [cm^{-1}] angegeben und mit folgenden Abkürzungen beschrieben:

s = hohe Amplitude, m = mittlere Amplitude, w = niedrige Amplitude.

Massenspektrometrie

Massenspektren wurden von der Serviceabteilung für Massenspektrometrie des Fachbereichs Pharmazie der Philipps-Universität Marburg aufgenommen. Gewöhnlich wurden die Proben in Methanol gelöst. Die Messungen erfolgten entweder durch Elektronenstoß-Ionisation (EI-MS) (*Varian MAT CH7a* u. *S.I.S VG 7070*, 70 eV Anregungsenergie) oder

durch Elektronenspray-Ionisation (ESI-MS) (*Micromass* VG-AutoSpec doppel-fokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer, *Applied Biosystems* Quadrupol-Ionenfallen Massenspektrometer Q-trap 2000 u. *MS Vision* EP 10), bzw. (ESI-HR-MS) (*BRUKER* micrOTOF-Q III, Q-TOF MS hochauflösendes Quadrupol Time-Of-Flight Massenspektrometer).

Wurden die Spektren von der Serviceabteilung des Fachbereichs Chemie aufgenommen (*Thermo Fisher Scientific* LTQ-FT Ultra Massenspektrometer (ESI-HR), *Finnigan* MAT95 doppel-fokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer (EI-HR), *BRUKER* Ultraflex MALDI-TOF/TOF Massenspektrometer (MALDI)), so ist dies durch (*) gekennzeichnet.

Die detektierten Ionenmassen sind als Masse/Ladungs-Verhältnis (m/z) in u, die Signalintensitäten in Prozent bezogen auf das intensivste Signal angegeben und auf ganze Zahlen gerundet. Die Ionenmassen hochauflösender Massenspektren wurden auf vier Nachkommastellen gerundet.

Biologische Testung

Die Testungen wurden von DR. S. BAUMEISTER im Arbeitskreis von PROF. DR. K. LINGELBACH, Fachbereich Biologie, Entwicklungsbiologie und Parasitologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

Untersucht wurde die Inhibition der NPP durch die Testsubstanzen in iso-osmotischen Hämolyseassays modifiziert nach BAUMEISTER et. al. (2006).^[26]

P. falciparum (3D7) wurde in humanen Erythrozyten (A+, Marburger Blutbank) kultiviert (2 % Hämatokrit; RPMI-1640 Medium; 10 % hitzebehandeltes humanes Serum (A+)). Nach der Plasmagel-Methode^[54] angereicherte, infizierte Erythrozyten wurden in ca. 150 μ L iso-osmotischer L-Alanin-Lösung (300 mM L-Alanin; 5 mM HEPES; NaOH, pH 7,4) bei 37 °C für 15 min in An- oder Abwesenheit der Testsubstanzen oder NPPB (*Sigma Aldrich*) resuspendiert. Die Inhibition [%] der durch L-Alanin induzierten iso-osmotischen Lyse der infizierten Erythrozyten wurde anhand der Quantifizierung des freigesetzten Hämoglobins spektrophotometrisch bestimmt ($\lambda = 570$ nm).

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Darstellung von Derivaten des D-(+)-Biotins mittels EDC·HCl/HOBt

Eine Lösung oder Suspension des entsprechenden Amins oder Alkohols (1,0 äq) in DCM/DMF (10:1) wird mit D-(+)-Biotin (1,0 äq) und NEt₃ (1,0 oder 2,0 äq) versetzt, auf 0 °C gekühlt und mit HOBt (1,5 äq) und EDC·HCl (1,5 äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Bei unvollständigem Umsatz wird das Gemisch zum Sieden erhitzt. Unter Zugabe von 1 M HCl-Lösung fällt das Produkt als Feststoff aus, wird abgesaugt und mit MTBE/Pentan (3:2) gewaschen. Bildet sich kein Niederschlag wird die organische Phase abgetrennt, zweimal mit 1 M HCl- und dreimal mit 1 M NaOH-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Wenn nötig, wird in beiden Fällen das Produkt aus MTBE/Pentan (3:2) unter Zugabe von MeOH umkristallisiert, der entstehende Feststoff abgesaugt und getrocknet.

AAV 2: N-Alkylierung und Ringspaltung von Isatinderivaten^[46,47]

Das entsprechende Isatinderivat (1,0 äq) wird in DMF gelöst und bei 0 °C mit NaH (1,8 äq) versetzt. Nach 45 min wird das entsprechende Alkylbromid (1,2 äq) zugegeben, das Reaktionsgemisch auf RT gebracht und 24 h gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O abgebrochen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 6 M HCl- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das entsprechende N-alkylierte Isatinderivat (1,0 äq) wird ohne weitere Aufarbeitung bei 0 °C in 1 M KOH-Lösung (4,1 äq) suspendiert und vorsichtig mit H₂O₂ (0,23 mL/mmol Isatinderivat) versetzt. Nach 30 min bei 0 °C und 2 h bei RT wird der pH-Wert des Reaktionsgemischs mit 10 %-iger H₂SO₄-Lösung auf 1-2 eingestellt, der entstandene Feststoff abgesaugt, mit H₂O gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

AAV 3: Nukleophile Substitution am Aromat

a) in DCM

Eine Lösung des entsprechenden Amins (1,2 äq) und des entsprechenden Fluor-substituierten Carbonsäurederivats (1,0 äq) in DCM wird 14 d zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. 30 mL H₂O werden mit konz. HCl auf pH 3,5 eingestellt, zum Rohprodukt gegeben und 1 d stark gerührt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

b) in DMSO

Eine Lösung des entsprechenden Amins (3,0 äq) und der entsprechenden Carbonsäure (1,0 äq) in DMSO wird 2-21 d auf 120 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan/DCM (3:1) aufgeschlämmt und 1 Woche bei 4 °C gelagert. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, mit Cyclohexan gewaschen und bei 70 °C am Hochvakuum getrocknet.

c) durch Deprotonierung von Aminen mit NaH

Zu einer eisgekühlten Suspension von NaH (1,8 äq) in DMF (5 mL/mmol Amin) wird eine Lösung des entsprechenden Amins (1,2 äq) in DMF (5 mL/mmol Amin) gegeben und 45 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit der entsprechenden Carbonsäure (1,0 äq) in DMF (5 mL/mmol Amin) versetzt, über Nacht bei RT gerührt, anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O abgebrochen und EtOAc (20 mL) sowie 1 M HCl-Lösung (30 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und weitere drei Mal mit EtOAc extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit 10 Tropfen 6 M HCl-Lösung versetzt und bis zur vollständigen Entfärbung mit EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt aus EtOAc umkristallisiert, mit Cyclohexan überschichtet und über Nacht bei 4 °C gelagert. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, gewaschen und bei 70 °C am Hochvakuum getrocknet.

d) Mikrowellenreaktor-Methode^[55]

Eine Mischung aus dem entsprechenden Amin (1,5 äq), der entsprechenden Carbonsäure (1,0 äq) und NEt₃ (2,5 äq) wird mit Acetonitril versetzt und im Mikrowellenreaktor bei 120 °C/300 W bis zur vollständigen Umsetzung der Carbonsäure erhitzt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Wasserkühlung und konz. NH₃/Toluol/Isopropanol (1:4:6, bzw. 1:2:3).

AAV 4: Hydrogenolytische Abspaltung von *O*-Benzylschutzgruppen

Eine Suspension der *N*-benzylgeschützten Verbindung (1,0 äq) in MeOH wird unter H₂-Atmosphäre mit 10 Gewichtsprozent Pd/C versetzt und über Nacht gerührt, wobei das Produkt in Lösung geht. Der Katalysator wird abgetrennt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt am Hochvakuum getrocknet.

AAV 5: Umsetzung von Sulfonsäurechloriden mit Alkyldiaminen

Reaktion und Aufarbeitung werden unter Lichtausschluss durchgeführt. Zu einer Lösung von Dansylchlorid (1,0 äq) in DCM wird langsam das entsprechende Diamin (5,0 äq) getropft und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit 5 %-iger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

AAV 6: Kondensation von Aldehyden an Thiazolidin-2,4-dion

a) Konventionelle Methode^[50]

Eine Lösung oder Suspension des entsprechenden Aldehyds (1,0 äq) in MeOH wird mit Thiazolidin-2,4-dion (1,0 äq) und EDDA (20 mg/mmol) versetzt und 3 h - 21 d refluxiert. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt und mit MeOH gewaschen. Ggf. wird aus MeOH umkristallisiert.

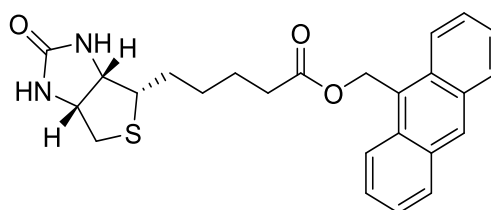
b) Mikrowellenreaktor-Methode

Eine Lösung oder Suspension des entsprechenden Aldehyds (1,0 äq) in MeOH wird mit Thiazolidin-2,4-dion (1,0 äq) und EDDA (20 mg/mmol) versetzt und im Mikrowellenreaktor bei 100 °C/120 W/1-21 h zur Reaktion gebracht. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt und mit MeOH gewaschen. Ggf. wird aus MeOH umkristallisiert.

5.3 Synthetisierte Verbindungen

Anthracen-9-ylmethyl-(+)-biotinat

Schl-27060 (44)



$C_{25}H_{26}N_2O_3S$

$M = 434,55 \text{ g/mol}$

Das Produkt **44** wurde nach AAV 1 aus Anthracen-9-ylmethanol (341 mg; 1,64 mmol), D-(+)-Biotin (400 mg; 1,64 mmol), NEt_3 (0,68 mL; 4,91 mmol), HOBt (332 mg; 2,46 mmol) und EDC·HCl (471 mg; 2,46 mmol) dargestellt und nach 15 h Refluxieren als wollweißes Pulver (395 mg; 0,91 mmol; 56 %) erhalten.

Smp.: 211 °C.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1,18-1,62 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,29 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,52-2,62 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,72-2,83 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,89-3,00 (m, 1H, S-CH-CH); 3,97-4,07 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,21-4,31 (m, 1H, S-CH-CH); 6,13 (s, 2H, C(O)-O-CH₂); 6,30 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,35 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,50-7,69 (m, 4H, H_{ar}); 8,07-8,19 (m, 2H, H_{ar}); 8,29-8,42 (m, 2H, H_{ar}); 8,64-8,75 (m, 1H, H_{ar}).

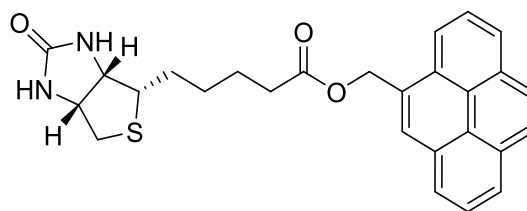
^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 24,6; 27,9 (2C); 33,3; 55,3; 58,1; 59,1; 60,9; 124,0 (2C); 125,3 (2C); 126,6; 126,8 (2C); 128,8; 129,0 (2C); 130,4 (2C); 130,9 (2C); 162,7; 173,0.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3225 (w), 2933 (w), 1700 (s), 1649 (m), 1471 (m), 1311 (w), 1261 (m), 1247 (m), 1192 (m), 1161 (m), 1140 (m), 1067 (w), 958 (w), 884 (m), 789 (w), 728 (s), 689 (m), 633 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 435 $[M+H]^+$ (34), 191 $[M-C_{10}H_{15}N_2O_3S]^+$ (52).

HRMS (EI): m/z $C_{25}H_{26}N_2O_3S$ $[M]^+$ berechnet: 434,1664, gefunden: 434,1648.

Pyren-4-ylmethyl-(+)-biotinat**Schl-27061 (46)** $C_{27}H_{26}N_2O_3S$ $M = 458,57 \text{ g/mol}$

Das Produkt **46** wurde nach AAV 1 aus Pyren-4-ylmethanol (285 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 5 d Refluxieren als wollweißes Pulver (389 mg; 0,85 mmol; 69 %) erhalten.

Smp.: 200 °C.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1,20-1,61 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,52-2,56 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,64-2,71 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,82-2,89 (m, 1H, S-CH-CH); 3,92-3,98 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,14-4,20 (m, 1H, S-CH-CH); 5,84 (s, 2H, C(O)-O-CH₂); 6,30 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,35 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 8,08-8,15 (m, 2H, H_{ar}); 8,16-8,23 (m, 2H, H_{ar}); 8,27-8,37 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 24,7; 27,9 (2C); 33,4; 55,4; 59,1; 60,9; 63,9; 123,2; 123,8; 124,0; 124,7; 125,6; 125,6; 126,5; 127,4; 127,7; 127,9; 128,0; 128,9; 129,5; 130,2; 130,7; 131,1; 162,7; 172,9.

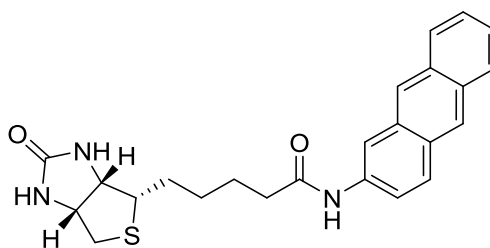
Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3202 (w), 2933 (w), 1706 (s), 1460 (w), 1274 (m), 1166 (m), 1141 (m), 958 (w), 841 (s), 756 (m), 708 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 459 $[M+H]^+$ (73), 215 $[M-C_{10}H_{15}N_2O_3S]^+$ (90).

MS (EI): m/z (%) = 458 $[M]^+$ (32), 232 $[C_{17}H_{12}O]^+$ (45), 215 $[M-C_{10}H_{15}N_2O_3S]^+$ (100), 202 (32).

HRMS (EI): m/z $C_{27}H_{26}N_2O_3S$ $[M]^+$ berechnet: 458,1664, gefunden: 458,1781.

N*-(Anthracen-2-yl)-(+)-biotinamid*Schl-27062 (45)** $C_{24}H_{25}N_3O_2S$ $M = 419,54 \text{ g/mol}$

Das Produkt **45** wurde nach AAV 1 aus Anthracen-2-amin (237 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 5 d Refluxieren als wollweißes Pulver (194 mg; 0,46 mmol; 38 %) erhalten.

Smp.: 265 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 1,35$ -1,77 (m, 6H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)); 2,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)); 2,56-2,65 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,79-2,89 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,10-3,20 (m, 1H, S-CH-CH); 4,12-4,20 (m, 1H, S- CH_2 -CH); 4,28-4,36 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,43 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,41-7,53 (m, 2H, H_{ar}); 7,53-7,62 (m, 1H, H_{ar}); 7,97-8,09 (m, 3H, H_{ar}); 8,39-8,55 (m, 3H, H_{ar}); 10,12 (s, 1H, C(O)-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 25,2$; 28,2; 28,3; 36,4; 55,4; 59,2; 61,1; 113,7; 121,1; 124,9 (2C); 125,6; 125,8; 127,7; 128,1; 128,5; 128,8; 130,4; 131,8 (2C); 136,3; 162,8; 171,7

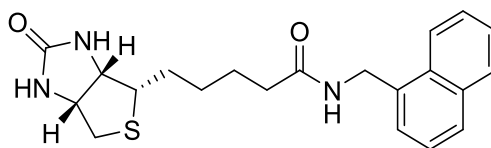
Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3290$ (w), 2944 (w), 1699 (s), 1662 (s), 1544 (m), 1525 (m), 1462 (m), 1433 (m), 1263 (m), 882 (s), 736 (m), 722 (m), 637 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 420 $[M+H]^+$ (12).

MS (EI): m/z (%) = 419 $[M]^+$ (10), 193 $[C_{14}H_{11}N]^+$ (100), 129 (32), 97 (34), 73 (71).

HRMS (EI): m/z $C_{24}H_{25}N_3O_2S$ $[M]^+$ berechnet: 419,1667, gefunden: 419,1682.

N*-(Naphthalen-1-ylmethyl)-(+)-biotinamid*Schl-27063 (42)** $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $M = 383,51 \text{ g/mol}$

Das Produkt **42** wurde nach AAV 1 aus (Naphthalen-1-ylmethyl)amin (0,18 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBT (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 3 d Re-fluxieren als wollweißes Pulver (317 mg; 0,83 mmol; 67 %) erhalten.

Smp.: 194 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,22\text{--}1,67$ (m, 6H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$); 2,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$); 2,55–2,63 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,77–2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,01–3,10 (m, 1H, S-CH-CH); 4,06–4,14 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,26–4,33 (m, 1H, S-CH-CH); 4,67–4,78 (m, 2H, C(O)-NH-CH₂); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,39 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,39–7,50 (m, 2H, H_{ar}); 7,50–7,60 (m, 2H, H_{ar}); 7,80–7,90 (m, 1H, H_{ar}); 7,90–7,99 (m, 1H, H_{ar}); 8,01–8,10 (m, 1H, H_{ar}); 8,24–8,36 (m, 1H, C(O)-NH-CH₂).

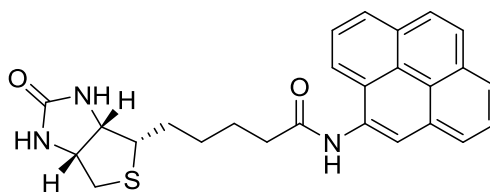
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 25,3$; 28,0; 28,2; 35,1; 55,4; 59,2; 61,0; 123,5; 125,4; 125,5; 125,7; 126,1; 127,5; 128,4; 130,9; 133,3; 134,8; 162,6; 171,9.

Anm.: Zwei C-Signale werden durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3299$ (w), 2927 (w), 1703 (s), 1636 (s), 1535 (m), 1466 (m), 1324 (w), 1264 (m), 1202 (w), 1142 (w), 871 (w), 777 (s), 686 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 401 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (22), 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 383,1667, gefunden: 383,1687.

N*-(Pyren-1-yl)-(+)-biotinamid*Schl-27064 (47)** $C_{26}H_{25}N_3O_2S$ $M = 443,56 \text{ g/mol}$

Das Produkt **47** wurde nach AAV 1 aus Pyren-1-ylamin (267 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 35 d Refluxieren als wollweißes Pulver (496 mg; 1,08 mmol; 88 %) erhalten.

Smp.: 281 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 1,44$ - $1,83$ (m, 6H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)); $2,56$ - $2,65$ (m, 3H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O), S-CHH-CH); $2,82$ - $2,89$ (m, 1H, S-CHH-CH); $3,15$ - $3,22$ (m, 1H, S-CH-CH); $4,15$ - $4,22$ (m, 1H, S- CH_2 -CH); $4,29$ - $4,36$ (m, 1H, S-CH-CH); $6,37$ (s, 1H, NH-C(O)-NH); $6,46$ (s, 1H, NH-C(O)-NH); $8,04$ - $8,33$ (m, 9H, H_{ar}); $10,35$ (s, 1H, C(O)-NH).

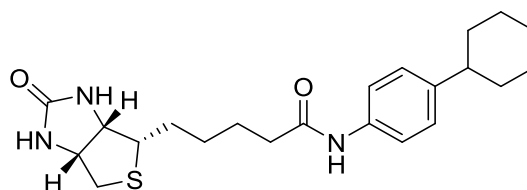
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 25,4$; $28,1$; $28,3$; $35,8$; $55,4$; $59,2$; $61,1$; $122,5$; $123,5$; $123,9$; $124,3$; $124,9$ (2C); $125,1$; $126,3$; $126,4$; $126,9$; $127,2$ (2C); $128,1$; $130,5$; $130,8$; $132,1$; $162,7$; $172,1$.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3246$ (w), 2929 (w), 1701 (s), 1650 (s), 1557 (m), 1523 (m), 1462 (m), 1324 (w), 1269 (m), 842 (s), 710 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 466 $[M+Na]^+$ (100), 444 $[M+H]^+$ (24).

HRMS (EI): m/z $C_{26}H_{25}N_3O_2S$ $[M]^+$ berechnet: $443,1667$, gefunden: $443,1642$.

N*-(4-Cyclohexylphenyl)-(+)-biotinamid*Schl-27067 (49)** $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $M = 401,57 \text{ g/mol}$

Das Produkt **49** wurde nach AAV 1 aus 4-Cyclohexylanilin (215 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) bei RT dargestellt und als wollweißes Pulver (313 mg; 0,78 mmol; 63 %) erhalten.

Smp.: 245 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1,15-1,83 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$, CH_{2ca}); 2,28 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$); 2,37-2,47 (m, 1H, CH_{ca}); 2,55-2,61 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,79-2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,08-3,15 (m, 1H, S-CH-CH); 4,10-4,17 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,27-4,33 (m, 1H, S-CH-CH); 6,33 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,41 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,08-7,15 (m, 2H, H_{ar}); 7,43-7,50 (m, 2H, H_{ar}); 9,74 (s, 1H, C(O)-NH).

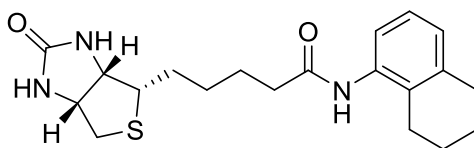
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 25,2; 25,6; 26,4 (2C); 28,1; 28,2; 34,0 (2C); 36,1; 43,2; 55,4; 59,2; 61,0; 119,2 (2C); 126,6 (2C); 137,1; 142,2; 162,7; 170,9.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3327 (w), 2928 (w), 1697 (s), 1663 (s), 1524 (m), 1463 (m), 1435 (m), 1317 (w), 1262 (m), 1189 (w), 1166 (w), 829 (m), 691 (m), 648 (m), 537 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 424 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (14), 424 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (13), 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (73).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 401,2137, gefunden: 401,2086.

N*-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-1-yl)-(+)-biotinamid*Schl-27068 (38)** $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $M = 373,51 \text{ g/mol}$

Das Produkt **38** wurde nach AAV 1 aus 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-1-yl (0,17 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBT (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) bei RT dargestellt und als wollweißes Pulver (194 mg; 0,52 mmol; 42 %) erhalten.

Smp.: 240 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,32\text{--}1,77$ (m, 10H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$, $2 \times \text{CH}_{2ca}$); 2,26–2,36 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$); 2,53–2,63 (m, 3H, S-CHH-CH, CH_{2ca}); 2,69–2,74 (m, 2H, CH_{2ca}); 2,80–2,87 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,09–3,17 (m, 1H, S-CH-CH); 4,10–4,19 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,27–4,35 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,41 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,86–6,92 (m, 1H, H_{ar}); 6,99–7,07 (m, 1H, H_{ar}); 7,10–7,17 (m, 1H, H_{ar}); 9,05 (s, 1H, C(O)-NH).

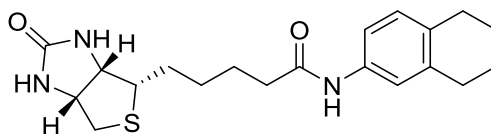
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 22,3$; 22,4; 24,3; 25,3; 28,1; 28,2; 29,2; 35,6; 55,4; 59,2; 61,0; 122,8; 124,9; 125,9; 131,1; 136,1; 137,3; 162,6; 171,0.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3256$ (w), 2939 (w), 1704 (s), 1652 (m), 1529 (m), 1461 (m), 1325 (w), 1264 (m), 1142 (w), 759 (m), 686 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 396 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (25), 391 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (14), 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 373,1824, gefunden: 373,1816.

N*-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-2-yl)-(+)-biotinamid*Schl-27069 (39)** $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $M = 373,51 \text{ g/mol}$

Das Produkt **39** wurde nach AAV 1 aus 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalen-2-yl (0,17 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBT (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) bei RT dargestellt und als wollweißes Pulver (299 mg; 0,80 mmol; 65 %) erhalten.

Smp.: 183 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,31\text{--}1,74$ (m, 10H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$, $2\times\text{CH}_{2ca}$); 2,24–2,29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$); 2,56–2,61 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,61–2,68 (m, 4H, CH_{2ca}); 2,79–2,85 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,09–3,15 (m, 1H, S-CH-CH); 4,12–4,16 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,28–4,33 (m, 1H, S-CH-CH); 6,33 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,40 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,92–6,95 (m, 1H, H_{ar}); 7,22–7,26 (m, 1H, H_{ar}); 7,29–7,31 (m, 1H, H_{ar}); 9,65 (s, 1H, C(O)-NH).

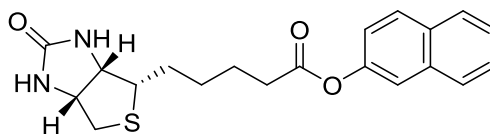
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 22,7$; 22,9; 25,2; 28,1; 28,2 (2C); 29,0; 36,2; 55,4; 59,2; 61,1; 116,1; 119,4; 128,9; 131,2; 136,6; 136,7; 162,7; 170,8.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3240$ (w), 2931 (w), 1694 (s), 1646 (m), 1541 (m), 1481 (m), 1421 (m), 1324 (w), 1260 (m), 1076 (w), 875 (w), 830 (w), 686 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 396 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (37), 391 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (29), 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 373,1824, gefunden: 373,1845.

Naphthalen-2-yl-(+)-biotinat**Schl-27072 (43)** $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ $M = 370,47 \text{ g/mol}$

Das Produkt **43** wurde nach AAV 1 aus 2-Naphthol (177 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,34 mL; 2,46 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) bei RT dargestellt und als wollweißes Pulver (319 mg; 0,86 mmol; 70 %) erhalten.

Smp.: 149 °C.

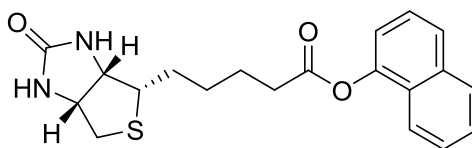
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,37-1,81 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,53-2,71 (m, 3H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$, S-CHH-CH); 2,77-2,90 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,10-3,22 (m, 1H, S-CH-CH); 4,09-4,23 (m, 1H, S-CH $_2$ -CH); 4,26-4,38 (m, 1H, S-CH-CH); 6,37 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,46 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,22-7,35 (m, 1H, H_{ar}); 7,44-7,59 (m, 2H, H_{ar}); 7,60-7,71 (m, 1H, H_{ar}); 7,82-8,03 (m, 3H, H_{ar}).

^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ = 24,5; 28,0; 28,1; 33,4; 55,4; 59,3; 61,1; 118,6; 121,7; 125,8; 126,7; 127,5; 127,7; 129,4; 131,0; 133,4; 148,2; 162,8; 172,1.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3214 (w), 2926 (w), 1752 (m), 1699 (s), 1652 (m), 1463 (w), 1210 (m), 1155 (m), 1135 (s), 960 (w), 893 (w), 857 (w), 816 (w), 734 (m), 682 (m).

HRMS (ESI): m/z $C_{20}H_{23}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ berechnet: 371,1424, gefunden: 371,1422.

Naphthalen-1-yl-(+)-biotinat**Schl-27073 (41)** $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ $M = 370,47 \text{ g/mol}$

Das Produkt **41** wurde nach AAV 1 aus 1-Naphthol (177 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,34 mL; 2,46 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) bei RT dargestellt und als wollweißes Pulver (232 mg; 0,63 mmol; 51 %) erhalten.

Smp.: 123 °C.

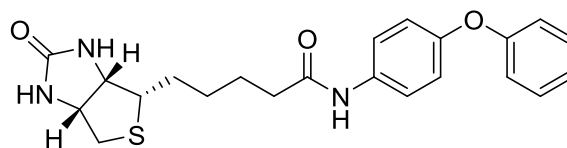
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,41-1,86 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,55-2,64 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,75-2,90 (m, 3H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$, S-CHH-CH); 3,13-3,21 (m, 1H, S-CH-CH); 4,12-4,21 (m, 1H, S- CH_2-CH); 4,26-4,36 (m, 1H, S-CH-CH); 6,36 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,47 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,25-7,34 (m, 1H, H_{ar}); 7,45-7,62 (m, 3H, H_{ar}); 7,77-7,90 (m, 2H, H_{ar}); 7,93-8,03 (m, 1H, H_{ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 24,5; 28,1 (2C); 33,2; 55,4; 59,2; 61,1; 118,5; 121,1; 125,8; 125,9; 126,5; 126,7; 126,8; 128,0; 134,2; 146,4; 162,8; 172,1.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3231 (w), 2938 (w), 1740 (w), 1690 (s), 1462 (m), 1245 (m), 1214 (m), 1195 (m), 1132 (m), 1079 (m), 926 (w), 869 (w), 769 (m), 760 (m), 731 (m).

HRMS (ESI): m/z $C_{20}H_{23}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ berechnet: 371,1424, gefunden: 371,1418.

N*-(4-Phenoxyphenyl)-(+)-biotinamid*Schl-27077 (66)** $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $M = 411,52 \text{ g/mol}$

Das Produkt **66** wurde nach AAV 1 aus 4-Phenoxyanilin (227 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 4 h Refluxieren als wollweißes Pulver (243 mg; 0,59 mmol; 48 %) erhalten.

Smp.: 185 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,30\text{-}1,74$ (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$); 2,26-2,34 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$); 2,55-2,61 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,79-2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,10-3,16 (m, 1H, S-CH-CH); 4,11-4,17 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,28-4,33 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,41 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,92-7,00 (m, 4H, H_{ar}); 7,06-7,12 (m, 1H, H_{ar}); 7,32-7,39 (m, 2H, H_{ar}); 7,58-7,63 (m, 2H, H_{ar}); 9,89 (s, 1H, C(O)-NH).

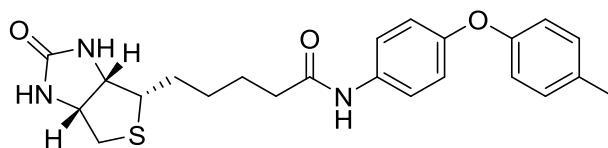
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 25,1$; 28,0; 28,2; 36,1; 55,3; 59,2; 61,0; 117,7 (2C); 119,4 (2C); 120,7 (2C); 122,8; 129,9 (2C); 135,3; 151,4; 157,4; 162,6; 170,9.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3280$ (w), 2941 (w), 1698 (s), 1657 (s), 1528 (m), 1508 (m), 1489 (s), 1462 (m), 1327 (w), 1225 (s), 1165 (m), 1100 (m), 1075 (m), 870 (m), 848 (m), 748 (m), 725 (m), 689 (s), 632 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (95), 429 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (14), 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 411,1617, gefunden: 411,1560.

N*-(4-(4-Methylphenoxy)phenyl)-(+)-biotinamid*Schl-27078 (59)** $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $M = 425,54 \text{ g/mol}$

Das Produkt **59** wurde nach AAV 1 aus 4-(4-Methylphenoxy)anilin (245 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBT (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 4 h Re-fluxieren als wollweißes Pulver (325 mg; 0,76 mmol; 62 %) erhalten.

Smp.: 197 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,29\text{--}1,71$ (m, 6H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$); 2,22–2,35 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$, CH_3); 2,54–2,62 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,77–2,88 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,07–3,17 (m, 1H, S-CH-CH); 4,10–4,18 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,27–4,35 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,42 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,80–6,97 (m, 4H, H_{ar}); 7,11–7,19 (m, 2H, H_{ar}); 7,52–7,61 (m, 2H, H_{ar}); 9,85 (s, 1H, C(O)-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 20,2$; 25,2; 28,1; 28,2; 36,1; 55,4; 59,2; 61,0; 118,0 (2C); 118,8 (2C); 120,7 (2C); 130,2 (2C); 132,0; 134,9; 152,1; 155,0; 162,7; 170,9.

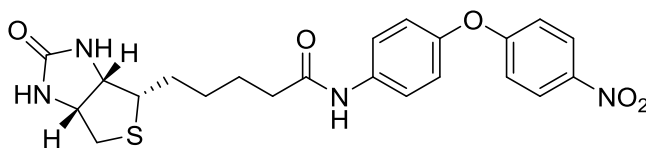
Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3241$ (w), 2927 (w), 1696 (s), 1648 (m), 1536 (m), 1505 (s), 1481 (m), 1236 (s), 820 (m), 698 (m), 652 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 443 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (27), 443 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (27), 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 227 $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2+\text{H}]^+$ (37).

MS (EI): m/z (%) = 425 $[\text{M}]^+$ (17), 365 (30), 199 $[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 425,1773, gefunden: 425,1798.

N*-(4-(4-Nitrophenoxy)phenyl)-(+)-biotinamid*Schl-27079 (65)** $C_{22}H_{24}N_4O_5S$ $M = 456,51 \text{ g/mol}$

Das Produkt **65** wurde nach AAV 1 aus 4-(4-Nitrophenoxy)anilin (460 mg; 2,00 mmol), D-(+)-Biotin (489 mg; 2,00 mmol), NEt_3 (0,28 mL; 2,00 mmol), HOBt (575 mg; 3,00 mmol) und EDC·HCl (471 mg; 3,00 mmol) dargestellt und nach 6 h Refluxieren als wollweißes Pulver (746 mg; 1,63 mmol; 82 %) erhalten.

Smp.: 190 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,32-1,75 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,30-2,37 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,56-2,61 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,81-2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,10-3,16 (m, 1H, S-CH-CH); 4,13-4,17 (m, 1H, S-CH $_2$ -CH); 4,29-4,34 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,41 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,07-7,16 (m, 4H, H_{ar}); 7,68-7,73 (m, 2H, H_{ar}); 8,21-8,26 (m, 2H, H_{ar}); 10,01 (s, 1H, C(O)-NH).

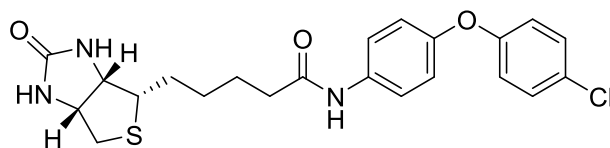
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 25,1; 28,1; 28,2; 36,1; 55,3; 59,2; 61,0; 116,8 (2C); 120,8 (2C); 120,9 (2C); 126,1 (2C); 136,8; 142,0; 149,1; 162,6; 163,4; 171,1.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3457 (w), 3294 (w), 2928 (w), 1704 (s), 1656 (m), 1509 (s), 1485 (m), 1461 (m), 1341 (s), 1260 (s), 1236 (s), 1106 (m), 884 (m), 842 (m), 745 (m), 686 (m), 512 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 474 $[M+NH_4]^+$ (70), 457 $[M+H]^+$ (100).

HRMS (ESI): m/z $C_{22}H_{25}N_4O_5S$ $[M+H]^+$ berechnet: 457,1540, gefunden: 457,1538.

N*-(4-(4-Chlorophenoxy)phenyl)-(+)-biotinamid*Schl-27080 (61)** $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $M = 445,96 \text{ g/mol}$

Das Produkt **61** wurde nach AAV 1 aus 4-(4-Chlorphenoxy)anilin (270 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 5 d bei RT als wollweißes Pulver (406 mg; 0,91 mmol; 74 %) erhalten.

Smp.: 179 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1,29-1,72 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$); 2,17-2,34 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$); 2,56-2,62 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,79-2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,08-3,16 (m, 1H, S-CH-CH); 4,11-4,17 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,27-4,34 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,41 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,92-7,04 (m, 4H, H_{ar}); 7,35-7,44 (m, 2H, H_{ar}); 7,56-7,66 (m, 2H, H_{ar}); 9,90 (s, 1H, C(O)-NH).

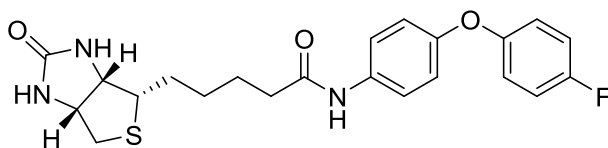
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 25,1; 28,1; 28,2; 36,1; 55,4; 59,2; 61,0; 119,3 (2C); 119,6 (2C); 120,7 (2C); 126,5; 129,7 (2C); 135,7; 151,0; 156,5; 162,7; 171,0.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3237 (w), 2932 (w), 1700 (s), 1655 (m), 1532 (m), 1508 (m), 1485 (s), 1411 (w), 1238 (s), 1092 (m), 1012 (w), 826 (m), 655 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (68).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 445,1227, gefunden: 445,1235.

N*-(4-(4-Fluorophenoxy)phenyl)-(+)-biotinamid*Schl-27081 (63)** $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ $M = 429,51 \text{ g/mol}$

Das Produkt **63** wurde nach AAV 1 aus 4-(4-Fluorophenoxy)anilin (250 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 2 d bei RT als wollweißes Pulver (248 mg; 0,58 mmol; 47 %) erhalten.

Smp.: 202-205 °C.

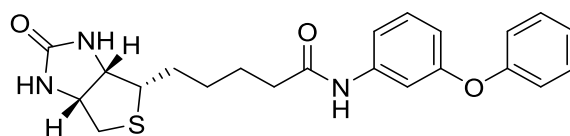
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,15\text{-}1,73$ (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$); 2,17-2,34 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$); 2,55-2,63 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,79-2,87 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,06-3,16 (m, 1H, S-CH-CH); 4,10-4,17 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,27-4,34 (m, 1H, S-CH-CH); 6,35 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,42 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,91-7,04 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,15-7,24 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,55-7,64 (m, 2H, *H_{ar}*); 9,88 (s, 1H, C(O)-NH).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 25,1$; 28,1; 28,2; 36,1; 55,4; 59,2; 61,0; 116,3 (2C); 116,5 (2C); 118,9 (2C); 119,7 (2C); 119,7 (2C); 120,7 (2C); 135,2; 151,9; 153,4; 153,4; 156,7; 159,0; 162,7; 170,9.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt. CF-Kopplung ist über alle Kohlenstoffe des Aromaten sichtbar.

IR (ATR): $\nu = 3264$ (w), 2934 (w), 1698 (s), 1660 (s), 1532 (m), 1498 (s), 1466 (m), 1408 (w), 1321 (w), 1259 (m), 1212 (s), 1164 (w), 1089 (w), 853 (w), 829 (m), 806 (w), 698 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 452 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (28), 447 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (8), 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 429,1522, gefunden: 429,1539.

N*-(3-Phenoxyphenyl)-(+)-biotinamid*Schl-27083 (64)** $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $M = 411,52 \text{ g/mol}$

Das Produkt **64** wurde nach AAV 1 aus 3-Phenoxyanilin (227 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 6 h Refluxieren als wollweißes Pulver (461 mg; 1,12 mmol; 91 %) erhalten.

Smp.: 175 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,28\text{--}1,68$ (m, 6H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$); 2,24–2,31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$); 2,55–2,61 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,79–2,85 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,08–3,14 (m, 1H, S-CH-CH); 4,11–4,15 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,28–4,32 (m, 1H, S-CH-CH); 6,33 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,39 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,65–6,69 (m, 1H, H_{ar}); 7,00–7,04 (m, 2H, H_{ar}); 7,12–7,17 (m, 1H, H_{ar}); 7,25–7,30 (m, 1H, H_{ar}); 7,30–7,36 (m, 2H, H_{ar}); 7,36–7,42 (m, 2H, H_{ar}); 9,93 (s, 1H, C(O)-NH).

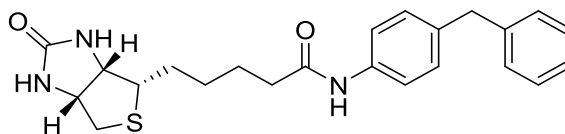
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 24,9$; 28,0; 28,2; 36,2; 55,3; 59,2; 61,0; 108,9; 112,9; 113,8; 118,8 (2C); 123,5; 129,9; 130,0 (2C); 140,8; 156,4; 157,0; 162,6; 171,3.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3276$ (w), 2946 (w), 1690 (s), 1648 (m), 1605 (m), 1535 (m), 1484 (m), 1442 (m), 1268 (m), 1215 (m), 1145 (w), 1074 (w), 973 (w), 878 (w), 777 (m), 763 (m), 689 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (25), 429 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (12), 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 411,1617, gefunden: 411,1629.

N*-(4-Benzylphenyl)-(+)-biotinamid*Schl-27084 (58)** $C_{23}H_{27}N_3O_2S$ $M = 409,54 \text{ g/mol}$

Das Produkt **58** wurde nach AAV 1 aus 4-Benzylanilin (225 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 4 h Refluxieren als wollweißes Pulver (362 mg; 0,88 mmol; 72 %) erhalten.

Smp.: 223 °C

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,30-1,70 (m, 6H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)); 2,24-2,31 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)); 2,55-2,61 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,78-2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,07-3,15 (m, 1H, S-CH-CH); 3,87 (s, 2H, CH_2); 4,10-4,16 (m, 1H, S- CH_2 -CH); 4,27-4,33 (m, 1H, S-CH-CH); 6,33 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,40 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,10-7,23 (m, 5H, H_{ar}); 7,24-7,32 (m, 2H, H_{ar}); 7,45-7,52 (m, 2H, H_{ar}); 9,78 (s, 1H, C(O)-NH).

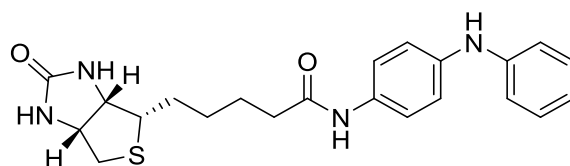
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 25,1; 28,1; 28,2; 36,1; 40,5; 55,4; 59,2; 61,0; 119,2 (2C); 125,8; 128,4 (2C); 128,6 (2C); 128,8 (2C); 135,8; 137,2; 141,5; 162,7; 171,0.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3307 (m), 2952 (w), 1698 (s), 1660 (s), 1526 (s), 1463 (m), 1410 (m), 1318 (m), 1261 (m), 852 (m), 724 (s), 694 (s), 636 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 432 $[M+Na]^+$ (20), 427 $[M+NH_4]^+$ (17), 410 $[M+H]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{23}H_{27}N_3O_2S$ $[M]^+$ berechnet: 409,1824, gefunden: 409,1823.

N*-(4-(Phenylamino)phenyl)-(+)-biotinamid*Schl-27085 (62)** $C_{22}H_{26}N_4O_2S$ $M = 410,53 \text{ g/mol}$

Das Produkt **62** wurde nach AAV 1 aus *N*-Phenylbenzen-2,4-diamin (224 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBT (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 3 d Refluxieren als graues Pulver (366 mg; 0,89 mmol; 73 %) erhalten.

Smp.: 172-177 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,28-1,71 (m, 6H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)); 2,17-2,30 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)); 2,55-2,61 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,79-2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,07-3,15 (m, 1H, S-CH-CH); 4,11-4,17 (m, 1H, S- CH_2 -CH); 4,28-4,34 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,42 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,72-6,78 (m, 1H, H_{ar}); 6,95-7,04 (m, 4H, H_{ar}); 7,14-7,22 (m, 2H, H_{ar}); 7,42-7,49 (m, 2H, H_{ar}); 7,98 (s, 1H, NH); 9,70 (s, 1H, C(O)-NH).

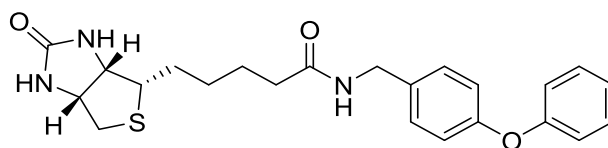
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 25,2; 28,1; 28,2; 36,1; 55,4; 59,2; 61,0; 115,6 (2C); 117,9 (2C); 118,8; 120,4 (2C); 129,1 (2C); 132,3; 138,5; 144,2; 162,7; 170,5.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3386 (w), 3011 (w), 1703 (m), 1651 (w), 1596 (m), 1516 (s), 1315 (m), 1299 (m), 1173 (w), 1116 (w), 1063 (w), 973 (w), 895 (w), 819 (w), 740 (w).

MS (ESI): m/z (%) = 433 $[M+Na]^+$ (10), 428 $[M+NH_4]^+$ (11), 411 $[M+H]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{22}H_{26}N_4O_2S$ $[M]^+$ berechnet: 410,1776, gefunden: 410,1780.

N*-(4-Phenoxybenzyl)-(+)-biotinamid*Schl-27086 (67)** $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $M = 425,54 \text{ g/mol}$

Das Produkt **67** wurde nach AAV 1 aus 4-Phenoxybenzylamin (0,22 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 3 d Refluxieren als wollweißes Pulver (505 mg; 1,19 mmol; 97 %) erhalten.

Smp.: 150 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,23\text{--}1,67$ (m, 6H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$); 2,08–2,23 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(O)}$); 2,52–2,61 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,75–2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,02–3,11 (m, 1H, S-CH-CH); 4,07–4,15 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,22 (d, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 2H, C(O)-NH-CH_2); 4,26–4,34 (m, 1H, S-CH-CH); 6,33 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,39 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,90–7,04 (m, 4H, H_{ar}); 7,06–7,16 (m, 1H, H_{ar}); 7,21–7,28 (m, 2H, H_{ar}); 7,32–7,43 (m, 2H, H_{ar}); 8,26–8,34 (m, 1H, C(O)-NH-CH_2).

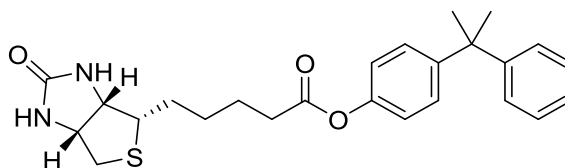
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 25,4$; 28,1; 34,1; 35,2; 41,4; 55,5; 59,2; 61,1; 118,3 (2C); 118,7 (2C); 123,3; 128,9 (2C); 130,1 (2C); 135,0; 155,3; 157,0; 162,8; 172,1.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3243$ (w), 2929 (w), 1700 (s), 1644 (s), 1489 (m), 1240 (s), 1197 (m), 1158 (w), 870 (w), 692 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 448 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (8), 443 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (8), 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 425,1773, gefunden: 425,1798.

4-(2-Phenylpropan-2-yl)phenyl-(+)-biotinat**Schl-27087 (60)** $C_{25}H_{30}N_2O_3S$ $M = 438,58 \text{ g/mol}$

Das Produkt **60** wurde nach AAV 1 aus 4-(2-Phenylpropan-2-yl)phenol (265 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBT (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 4 h Refluxieren als farbloses Harz (486 mg; 1,1 mmol; 88 %) erhalten.

Smp.: 76-80 °C.

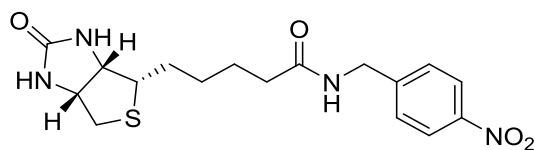
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,36-1,72 (m, 12H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O), CH_3 , CH_3); 2,52-2,64 (m, 3H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O), S-CHH-CH); 2,78-2,88 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,08-3,18 (m, 1H, S-CH-CH); 4,11-4,19 (m, 1H, S- CH_2 -CH); 4,27-4,36 (m, 1H, S-CH-CH); 6,35 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,43 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,97-7,04 (m, 2H, H_{ar}); 7,14-7,31 (m, 7H, H_{ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24,4; 27,9; 28,0; 30,4 (2C); 33,3; 42,2; 55,3; 59,2; 61,0; 121,1 (2C); 125,6; 126,4 (2C); 127,5 (2C); 128,0 (2C); 147,7; 148,2; 150,0; 162,7; 171,8.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3231 (w), 2932 (w), 1753 (m), 1696 (s), 1205 (m), 1171 (m), 1134 (m), 1017 (w), 915 (w), 847 (w), 763 (m), 699 (m).

HRMS (ESI): m/z $C_{25}H_{31}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ berechnet: 439,2050, gefunden: 439,2054.

N*-(4-Nitrobenzyl)-(+)-biotinamid*Schl-27103 (57)** $C_{17}H_{22}N_4O_4S$ $M = 378,45 \text{ g/mol}$

Das Produkt **57** wurde nach AAV 1 aus 4-Nitrobenzylamin·HCl (232 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,34 mL; 2,46 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 1 d bei RT als wollweißes Pulver (248 mg; 0,66 mmol; 53 %) erhalten.

Smp.: 224°C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,24-1,70 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,04-2,30 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,52-2,64 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,75-2,92 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,95-3,18 (m, 1H, S-CH-CH); 3,19-3,41 (m, 2H, C(O)-NH- CH_2); 4,02-4,21 (m, 1H, S- CH_2-CH); 4,24-4,34 (m, 1H, S-CH-CH); 6,31 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,43 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,42-7,59 (m, 2H, H_{ar}); 8,07-8,29 (m, 2H, H_{ar}); 8,37-8,58 (m, 1H, C(O)-NH- CH_2).

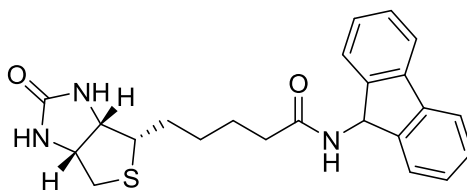
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 25,2; 28,0; 28,2; 35,1; 41,6; 55,4; 59,2; 61,0; 123,4 (2C); 128,1 (2C); 146,4; 147,9; 162,7; 172,3.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3279 (w), 2930 (w), 1700 (s), 1648 (s), 1518 (m), 1348 (m), 1260 (m), 1197 (m), 955 (w), 869 (w), 732 (m), 694 (m), 668 (m), 601 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 379 $[M+H]^+$ (100).

HRMS (ESI): m/z $C_{17}H_{23}N_4O_4S$ $[M+H]^+$ berechnet: 379,1435, gefunden: 379,1433.

N*-(9*H*-Fluoren-9-yl)-(+)-biotinamid*Schl-27113 (48)** $C_{23}H_{25}N_3O_2S$ $M = 407,53 \text{ g/mol}$

Das Produkt **48** wurde nach AAV 1 aus Fluoren-9-amin (267 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,34 mL; 2,46 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 3 d Refluxieren als wollweißes Pulver (430 mg; 1,06 mmol; 86 %) erhalten.

Smp.: 265-270 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 1,30$ - $1,79$ (m, 6H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)); $2,15$ - $2,27$ (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)); $2,55$ - $2,63$ (m, 1H, S-CHH-CH); $2,77$ - $2,89$ (m, 1H, S-CHH-CH); $3,09$ - $3,17$ (m, 1H, S-CH-CH); $4,08$ - $4,18$ (m, 1H, S- CH_2 -CH); $4,25$ - $4,36$ (m, 1H, S-CH-CH); $6,04$ (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, C(O)-NH-CH); $6,35$ (s, 1H, NH-C(O)-NH); $6,41$ (s, 1H, NH-C(O)-NH); $7,25$ - $7,51$ (m, 6H, H_{ar}); $7,77$ - $7,88$ (m, 2H, H_{ar}); $8,40$ (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, C(O)-NH-CH).

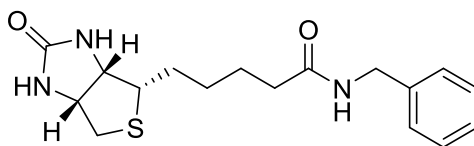
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 25,4$; $28,0$; $28,1$; $35,1$; $53,9$; $55,4$; $59,2$; $61,1$; $120,1$ (2C); $124,7$ (2C); $127,6$ (2C); $128,3$ (2C); $140,0$ (2C); $144,9$ (2C); $162,7$; $173,1$.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3267$ (w), 2929 (w), 1700 (s), 1639 (s), 1537 (m), 1451 (m), 1324 (w), 1266 (m), 1143 (w), 1077 (w), 979 (w), 871 (w), 762 (m), 742 (s), 727 (s), 646 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 425 [$M+NH_4$] $^+$ (100), 408 [$M+H$] $^+$ (17).

HRMS (ESI): m/z $C_{23}H_{26}N_3O_2S$ [$M+H$] $^+$ berechnet: $408,1740$, gefunden: $408,1737$.

N*-(Benzyl)-(+)-biotinamid*Schl-27117 (50)** $C_{17}H_{23}N_3O_2S$ $M = 333,45 \text{ g/mol}$

Das Produkt **50** wurde nach AAV 1 aus Benzylamin (0,13 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 3 d Refluxieren als wollweißes Pulver (153 mg; 0,46 mmol; 27 %) erhalten.

Smp.: 176 °C.

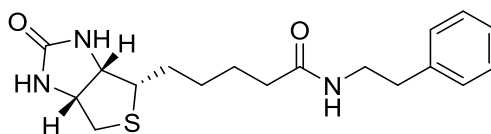
1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1,24-1,70 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,06-2,24 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,53-2,65 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,76-2,88 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,04-3,16 (m, 1H, S-CH-CH); 4,07-4,18 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,18-4,37 (m, 3H, C(O)-NH-CH₂, S-CH-CH); 6,31 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,42 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,13-7,46 (m, 5H, *Har*); 8,21-8,36 (m, 1H, C(O)-NH-CH₂).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 25,3; 28,0; 28,2; 35,1; 41,9; 55,4; 59,2; 61,0; 126,6; 127,1 (2C); 128,2 (2C); 139,7; 162,7; 172,0.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3281 (w), 2926 (w), 1694 (s), 1643 (s), 1547 (m), 1466 (m), 1324 (w), 1265 (m), 1154 (w), 1077 (w), 1029 (w), 873 (w), 696 (s), 600 (m).

HRMS (ESI): m/z $C_{17}H_{24}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ berechnet: 334,1584, gefunden: 334,1576.

N*-(2-Phenylethyl)-(+)-biotinamid*Schl-27118 (52)** $C_{18}H_{25}N_3O_2S$ $M = 347,48 \text{ g/mol}$

Das Produkt **52** wurde nach AAV 1 aus (2-Phenylethyl)amin (0,15 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 3 d Refluxieren als wollweißes Pulver (181 mg; 0,52 mmol; 31 %) erhalten.

Smp.: 165-169 °C.

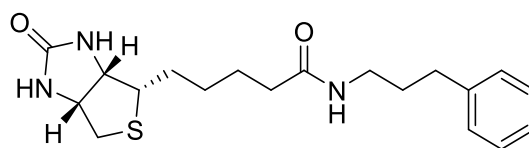
1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1,19-1,69 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 1,97-2,11 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,54-2,63 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,64-2,77 (m, 2H, C(O)-NH- CH_2-CH_2); 2,76-2,88 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,03-3,18 (m, 1H, S-CH-CH); 3,19-3,31 (m, 2H; C(O)-NH- CH_2-CH_2); 4,01-4,20 (m, 1H, S- CH_2-CH); 4,21-4,38 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,40 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,09-7,37 (m, 5H, H_{ar}); 7,79-7,92 (m, 1H; C(O)-NH- CH_2-CH_2).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 25,3; 28,1; 28,2; 35,2 (2C); 42,0; 55,5; 59,2; 61,1; 126,1; 128,3 (2C); 128,7 (2C); 139,6; 162,8; 172,0.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3245 (w), 2927 (w), 1694 (s), 1646 (s), 1545 (m), 1466 (m), 1325 (w), 1265 (m), 1200 (w), 1155 (w), 1079 (w), 872 (w), 697 (s).

HRMS (ESI): m/z $C_{18}H_{26}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ berechnet: 348,1740, gefunden: 348,1735.

N*-(3-Phenylpropyl)-(+)-biotinamid*Schl-27119 (54)** $C_{19}H_{27}N_3O_2S$ $M = 361,50 \text{ g/mol}$

Das Produkt **54** wurde nach AAV 1 aus (3-Phenylpropyl)amin (0,18 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBT (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 3 d Refluxieren als wollweißes Pulver (221 mg; 0,61 mmol; 36 %) erhalten.

Smp.: 135-140 °C.

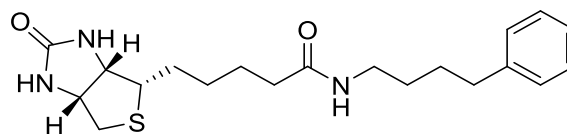
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,24-1,73 (m, 8H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2$); 2,02-2,23 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,51-2,61 (m, 3H, S-CHH-CH, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2$); 2,76-2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,99-3,13 (m, 3H, S-CH-CH, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2$); 4,09-4,16 (m, 1H, S-CH $_2$ -CH); 4,26-4,34 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,40 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,12-7,33 (m, 5H, H_{ar}); 7,74-7,84 (m, 1H, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 25,4; 28,1; 28,3; 31,0; 32,6; 35,3; 38,0; 55,5; 59,2; 61,1; 125,8; 128,3 (2C); 128,3 (2C); 141,8; 162,8; 171,9.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3239 (w), 2927 (w), 1694 (s), 1645 (s), 1547 (m), 1455 (m), 1324 (w), 1265 (m), 1154 (w), 1078 (w), 872 (w), 695 (s).

HRMS (ESI): m/z $C_{19}H_{28}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ berechnet: 362,1897, gefunden: 362,1894.

N*-(4-Phenylbutyl)-(+)-biotinamid*Schl-27120 (56)** $C_{20}H_{29}N_3O_2S$ $M = 375,53 \text{ g/mol}$

Das Produkt **56** wurde nach AAV 1 aus (4-Phenylbutyl)amin (0,19 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,17 mL; 1,23 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 5 d Refluxieren als wollweißes Pulver (165 mg; 0,44 mmol; 26 %) erhalten.

Smp.: 153-160 °C.

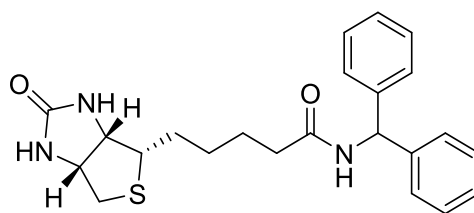
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,17-1,92 (m, 10H; $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2$); 1,96-2,25 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,53-2,76 (m, 3H, S-CHH-CH, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$); 2,76-2,87 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,96-3,15 (m, 3H, S-CH-CH, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2$); 4,04-4,19 (m, 1H, S-CH $_2$ -CH); 4,20-4,37 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,40 (s, 1H, NH-C(O)-NH) 7,08-7,35 (m, 5H, H_{ar}); 7,67-7,82 (m, 1H, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 25,4; 28,1; 28,3; 28,5; 28,9; 34,8; 35,3; 38,2; 55,5; 59,2; 61,1; 125,7; 128,3 (2C); 128,3 (2C); 142,2; 162,8; 171,9.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3246 (w), 2927 (w), 1693 (s), 1645 (s), 1545 (m), 1465 (m), 1324 (w), 1264 (m), 1203 (w), 1155 (w), 1078 (w), 871 (w), 696 (s).

HRMS (ESI): m/z $C_{20}H_{30}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ berechnet: 376,2053, gefunden: 376,2052.

N*-(Diphenylmethyl)-(+)-biotinamid*Schl-27121 (51)** $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $M = 409,54 \text{ g/mol}$

Das Produkt **51** wurde nach AAV 1 aus Diphenylmethanamin (0,21 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,34 mL; 2,46 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 5 h Refluxieren als hellgelbes Harz (463 mg; 1,13 mmol; 92 %) erhalten.

Smp.: 153-156 °C.

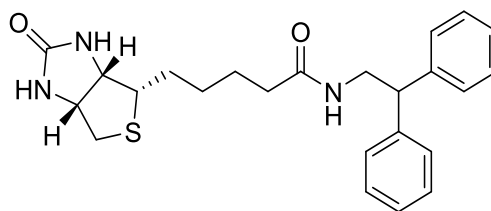
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,22\text{-}1,68$ (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$); 2,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$); 2,55-2,63 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,77-2,87 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,03-3,12 (m, 1H, S-CH-CH); 4,07-4,15 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,26-4,34 (m, 1H, S-CH-CH); 6,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H C(O)-NH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,39 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,20-7,36 (m, 10H, H_{ar}); 8,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, C(O)-NH-CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 25,3$; 28,0; 28,2; 35,0; 55,4; 55,7; 59,2; 61,0; 126,8 (2C); 127,2 (4C); 128,3 (4C); 142,6 (2C); 162,7; 171,4.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3284$ (w), 2932 (w), 1702 (m), 1681 (m), 1640 (s), 1536 (m), 1494 (w), 1471 (w), 1454 (w), 1323 (w), 1265 (w), 1242 (w), 1198 (w), 866 (w), 744 (m), 696 (s), 600 (m).

HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 410,1897, gefunden: 410,1894.

N*-(2,2-Diphenylethyl)-(+)-biotinamid*Schl-27122 (53)** $C_{24}H_{29}N_3O_2S$ $M = 423,57 \text{ g/mol}$

Das Produkt **53** wurde nach AAV 1 aus 2,2-Diphenylethanamin (243 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,34 mL; 2,46 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 5 h Refluxieren als hellgelbes Harz (380 mg; 0,90 mmol; 73 %) erhalten.

Smp.: 142-145 °C.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 1,08$ -1,60 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 1,91-2,00 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,55-2,61 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,78-2,86 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,97-3,04 (m, 1H, S-CH-CH); 3,64-3,72 (m, 2H, C(O)-NH- CH_2 -CH); 4,05-4,11 (m, 1H, S- CH_2 -CH); 4,15-4,22 (m, 1H, C(O)-NH- CH_2 -CH); 4,27-4,33 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,37 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,14-7,22 (m, 2H, H_{ar}); 7,22-7,34 (m, 8H, H_{ar}); 7,77-7,85 (m, 1H; C(O)-NH- CH_2 -CH).

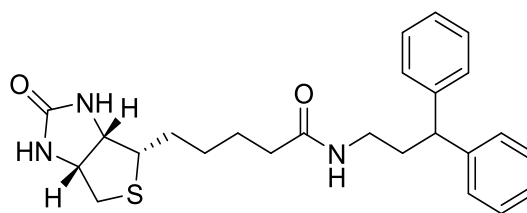
^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 25,3$; 27,9 (2C); 35,1; 43,0; 50,1; 55,3; 59,2; 61,0; 126,2 (2C); 127,8 (4C); 128,3 (4C); 142,9 (2C); 162,7; 172,0.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): $\nu = 3207$ (w), 2932 (w), 1700 (s), 1641 (m), 1546 (w), 1452 (w), 1324 (w), 1265 (w), 1241 (w), 860 (w), 738 (m), 697 (s).

MS (ESI)*: m/z (%) = 446 $[M+Na]^+$ (100), 424 $[M+H]^+$ (48).

HRMS (ESI)*: m/z $C_{24}H_{29}N_3O_2SNa$ $[M+Na]^+$ berechnet:446,1873, gefunden:446,1876.

N*-(3,3-Diphenylpropyl)-(+)-biotinamid*Schl-27123 (55)** $C_{25}H_{31}N_3O_2S$ $M = 437,60 \text{ g/mol}$

Das Produkt **55** wurde nach AAV 1 aus 3,3-Diphenylpropanamin (0,25 mL; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,34 mL; 2,46 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 5 h Refluxieren als hellgelbes Harz (328 mg; 0,75 mmol; 61 %) erhalten.

Smp.: 142-145 °C.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1,21-1,67 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,04 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,09-2,20 (m, 2H, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH$); 2,53-2,62 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,75-2,85 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,86-2,99 (m, 2H, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH$); 3,02-3,13 (m, 1H, S-CH-CH); 3,97 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH$); 4,05-4,16 (m, 1H, S-CH₂-CH); 4,22-4,33 (m, 1H, S-CH-CH); 6,34 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,41 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,12-7,32 (m, 10H, H_{ar}); 7,73-7,83 (m, 1H, $C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH$).

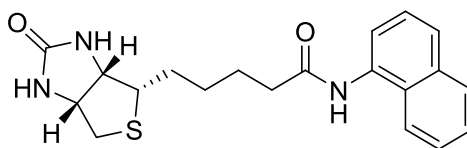
^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 25,3; 28,0; 28,2; 34,6; 35,2; 37,2; 47,9; 55,4; 59,2; 61,0; 126,0 (2C); 127,6 (4C); 128,4 (4C); 144,7 (2C); 162,7; 171,9.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3220 (w), 2931 (w), 1699 (s), 1638 (m), 1550 (m), 1451 (m), 1266 (w), 1030 (w), 750 (m), 697 (s).

MS (ESI)*: m/z (%) = 460 $[M+Na]^+$ (54), 438 $[M+H]^+$ (100).

HRMS (ESI)*: m/z $C_{25}H_{32}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ berechnet:438,2210, gefunden:438,2214.

N*-(Naphthalen-1-yl)-(+)-biotinamid*Schl-27139 (40)** $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ $M = 369,48 \text{ g/mol}$

Das Produkt **40** wurde nach AAV 1 aus 1-Naphthylamin (176 mg; 1,23 mmol), D-(+)-Biotin (300 mg; 1,23 mmol), NEt_3 (0,34 mL; 2,46 mmol), HOBt (249 mg; 1,84 mmol) und EDC·HCl (353 mg; 1,84 mmol) dargestellt und nach 3 d bei RT als wollweißes Pulver (259 mg; 0,70 mmol; 57 %) erhalten.

Smp.: 222 °C.

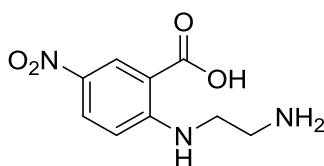
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,36-1,79 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,42-2,47 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$); 2,55-2,65 (m, 1H, S-CHH-CH); 2,77-2,91 (m, 1H, S-CHH-CH); 3,10-3,22 (m, 1H, S-CH-CH); 4,11-4,22 (m, 1H, S-CH $_2$ -CH); 4,27-4,37 (m, 1H, S-CH-CH); 6,36 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 6,44 (s, 1H, NH-C(O)-NH); 7,42-7,62 (m, 3H, H_{ar}); 7,61-7,80 (m, 2H, H_{ar}); 7,88-7,97 (m, 1H, H_{ar}); 8,00-8,11 (m, 1H, H_{ar}); 9,88 (s, 1H, C(O)-NH).

Anm.: $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$ wird größtenteils durch das DMSO-Signal verdeckt.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 25,3; 28,1; 28,3; 35,7; 55,4; 59,2; 61,1; 121,7; 122,7; 125,0; 125,5; 125,7; 125,9; 127,8; 128,0; 133,7 (2C); 162,7; 171,8.

Anm.: Ein C-Signal wird durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3263 (w), 2936 (w), 1702 (s), 1682 (s), 1656 (s), 1533 (m), 1476 (m), 1264 (m), 1197 (w), 1143 (w), 975 (w), 872 (w), 792 (m), 773 (m), 729 (m), 690 (m), 655 (m).

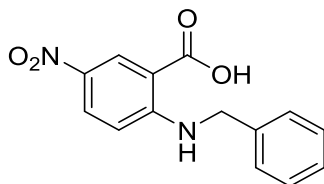
2-((2-Aminoethyl)amino)-5-nitrobenzoesäure**Schl-27007 (77) Schl-7827**

$$M = 225,20 \text{ g/mol}$$

Eine Lösung von 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (1,000 g; 5,40 mmol; 1,0 äq) in EtOH wurde mit Ethan-1,2-diamin (2,00 mL; 29,92 mmol; 5,5 äq) versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der entstandene Feststoff mit EtOH gewaschen und getrocknet. Das Produkt **77** wurde als gelbes Pulver (1,076 g; 4,78 mmol; 88 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, TFA-*d*₁) δ = 3,71-3,79 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH₂); 4,03-4,12 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH₂); 6,98-7,09 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,41-8,49 (m, 1H, *H_{ar}*); 9,10-9,17 (m, 1H, *H_{ar}*). Anm.: OH, NH und NH₂ sind nicht zu sehen (Austausch acider Protonen gegen Deuterium).

¹³C-NMR (100 MHz, TFA-*d*₁) δ = 40,1; 41,8; 111,4; 113,6; 133,2; 133,5; 138,8; 157,6; 174,3.

2-(Benzylamino)-5-nitrobenzoesäure**Schl-27020 (89)**

$$M = 272,26 \text{ g/mol}$$

Das Produkt **89** wurde nach AAV 2 aus Benzylbromid (0,36 mL; 3,02 mmol), 5-Nitroisatin (500 mg; 2,52 mmol), Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) (181 mg;

4,54 mmol), 1 M KOH-Lösung (6,60 mL; 7,03 mmol) und H₂O₂ (0,40 mL; 0,02 mmol) dargestellt und als gelbes, kristallines Pulver (305 mg; 1,12 mmol; 65 %) erhalten.

Smp.: 195 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 4,57 (s, 2H, NH-CH₂); 6,68-6,85 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,17-7,32 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,32-7,47 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,98-8,09 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,57-8,75 (m, 1H, *H_{ar}*); 10,28 (s, 1H, OH).

Anm.: NH ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 46,0; 111,0; 127,3 (2C); 127,4; 128,2; 128,6; 128,8 (2C); 129,0; 134,8; 138,5; 155,0; 169,0.

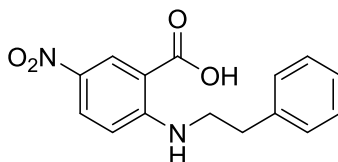
IR (ATR): ν = 3487 (w), 3373 (w), 2924 (w), 1668 (m), 1626 (m), 1573 (m), 1499 (m), 1431 (m), 1325 (s), 1248 (s), 1142 (m), 1092 (m), 937 (w), 821 (m), 749 (m), 699 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 273 [M+H]⁺(100).

HRMS (EI): m/z C₁₄H₁₂N₂O₄ [M]⁺ berechnet: 272,0797, gefunden: 272,0795.

5-Nitro-2-(phenethylamino)benzoesäure

Schl-27021 (92)



C₁₅H₁₄N₂O₄

M = 286,29 g/mol

Das Produkt **92** wurde nach AAV 3c aus Phenethylamin (0,16 mL; 1,21 mmol), 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (200 mg; 1,08 mmol) und Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) (78 mg; 1,94 mmol) dargestellt und als gelbes, kristallines Pulver (103 mg; 0,36 mmol; 33 %) erhalten.

Smp.: 217-220°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,90-2,97 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂); 3,57-3,63 (m, 2H NH-CH₂-CH₂); 6,93-6,99 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,19-7,27 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,27-7,34 (m, 4H, *H_{ar}*); 8,14-8,19 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,61-8,64 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,77-8,84 (m, 1H, NH).

Anm.: OH ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 34,3; 43,8; 109,2; 111,7; 126,4; 128,4 (2C); 128,5; 128,8 (2C); 129,4; 134,7; 138,6; 154,5; 168,6.

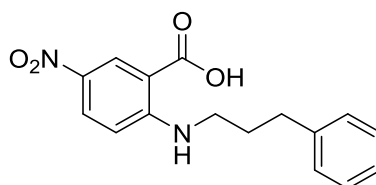
IR (ATR): $\nu = 3336$ (w), 2864 (w), 1661 (m), 1586 (m), 1495 (w), 1441 (w), 1332 (m), 1239 (s), 1129 (m), 1091 (m), 899 (w), 822 (m), 747 (s), 694 (s), 652 (w), 612 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 304 $[M+NH_4]^+$ (100), 287 $[M+H]^+$ (32).

HRMS (EI): m/z $C_{15}H_{14}N_2O_4$ $[M]^+$ berechnet: 286,0953, gefunden: 286,0953.

5-Nitro-2-((3-phenylpropyl)amino)benzoesäure

Schl-27022 (13) NPPB



$C_{16}H_{16}N_2O_4$

$M = 300,31$ g/mol

Das Produkt **13** wurde nach AAV 3c aus (3-Phenylpropyl)amin (0,18 mL; 1,21 mmol), 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (200 mg; 1,08 mmol) und Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) (78 mg; 1,94 mmol) dargestellt und als gelbes, kristallines Pulver (224 mg; 0,75 mmol; 69 %) erhalten.

Smp.: 182 °C.

1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6) $\delta = 2,74$ -2,83 (m, 2H NH-CH₂-CH₂-CH₂); 3,39-3,48 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 6,87-6,93 (m, 1H, H_{ar}); 7,16-7,34 (m, 5H, H_{ar}); 8,17-8,24 (m, 1H, H_{ar}); 8,79-8,84 (m, 1H, H_{ar}).

Anm.: NH und OH sind nicht zu sehen. NH-CH₂-CH₂-CH₂ wird durch das Aceton-Signal verdeckt.

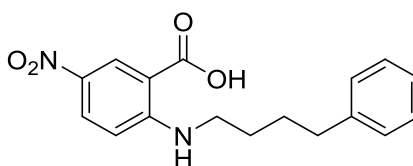
^{13}C -NMR (100 MHz, Aceton- d_6) $\delta = 31,2$; 33,5; 42,7; 109,5; 112,1; 126,8; 129,2 (2C); 129,3 (2C); 129,7; 130,4; 136,3; 142,2; 155,9; 169,4.

IR (ATR): $\nu = 3355$ (w), 2917 (w), 1660 (m), 1584 (m), 1496 (m), 1441 (w), 1329 (m), 1224 (s), 1131 (m), 1094 (m), 915 (w), 826 (w), 747 (s), 696 (m), 683 (m), 631 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 323 $[M+Na]^+$ (21), 301 $[M+H]^+$ (100).

MS (EI): m/z (%) = 300 $[M]^+$ (63), 195 $[M-C_8H_9]^+$ (35), 177 (100), 131 (34); 117 (51).

HRMS (EI): m/z $C_{16}H_{16}N_2O_4$ $[M]^+$ berechnet: 300,1110, gefunden: 300,1110.

5-Nitro-2-((4-phenylbutyl)amino)benzoesäure**Schl-27023 (15) NPBB**

$$M = 314,34 \text{ g/mol}$$

Das Produkt **15** wurde nach AAV 3c aus (4-Phenylbutyl)amin (0,21 mL; 1,21 mmol), 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (200 mg; 1,08 mmol) und Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) (78 mg; 1,94 mmol) dargestellt und als gelbes, kristallines Pulver (162 mg; 0,51 mmol; 48 %) erhalten.

Smp.: 184 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,58-1,73 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,58-2,68 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,86-6,92 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,13-7,31 (m, 5H, *H_{ar}*); 8,12-8,19 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,61-8,66 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,76-8,84 (m, 1H, NH).

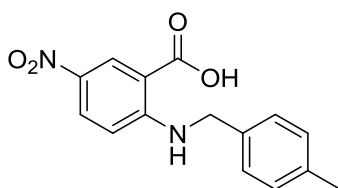
Anm.: OH ist nicht zu sehen. NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ wird durch das Wassersignal des DMSO-*d*₆ verdeckt.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 27,8; 28,2; 34,6; 42,0; 109,2; 111,5; 125,7; 128,2 (4C); 128,6; 129,3; 134,5; 141,9; 154,6; 168,7.

IR (ATR): ν = 3343 (w), 2860 (w), 1660 (m), 1583 (m), 1497 (m), 1440 (w), 1323 (m), 1229 (s), 1129 (m), 1096 (m), 895 (w), 827 (m), 749 (s), 696 (s), 654 (w), 612 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 337 [M+Na]⁺ (23), 315 [M+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z C₁₇H₁₈N₂O₄ [M]⁺ berechnet: 314,1267, gefunden: 314,1265.

2-((4-Methylbenzyl)amino)-5-nitrobenzoesäure**Schl-27091 (90)** $C_{15}H_{14}N_2O_4$ $M = 286,29 \text{ g/mol}$

Das Produkt **90** wurde nach AAV 3b aus 4-Methylbenzylamin (0,41 mL; 3,24 mmol) und 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (200 mg; 1,08 mmol) dargestellt und nach 2 d Reaktionszeit als gelbes, kristallines Pulver (131 mg; 0,46 mmol; 42 %) erhalten.

Smp.: 171 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3,97 (s, 3H, CH_3); 4,46 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH_2); 6,59-6,64 (m, 1H, H_{ar}); 7,28-7,44 (m, 4H, H_{ar}); 7,92-7,99 (m, 1H, H_{ar}); 8,65-8,72 (m, 1H, H_{ar}); 10,98 (t, J = 6,0 Hz, 1H, NH).

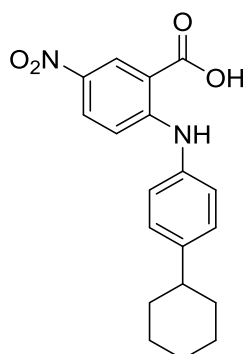
Anm.: OH ist nicht zu sehen.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 20,7; 45,6; 109,8; 119,2; 127,1 (2C); 128,2; 129,1 (2C); 131,6; 134,4; 135,5; 136,2; 155,1; 169,6.

IR (ATR): ν = 2923 (w), 2858 (w), 1609 (m), 1587 (m), 1519 (m), 1432 (m), 1383 (m), 1320 (s), 1289 (s), 1136 (m), 1095 (m), 821 (m), 805 (m), 750 (m), 697 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 309 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (12).

HRMS (EI): m/z $C_{15}H_{14}N_2O_4$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 286,0954, gefunden: 286,0954.

2-((4-Cyclohexylphenyl)amino)-5-nitrobenzoesäure**Schl-27092 (98)** $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ $M = 340,38 \text{ g/mol}$

Das Produkt **98** wurde nach AAV 3b aus 4-Cyclohexylanilin (568 mg; 3,24 mmol) und 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (200 mg; 1,08 mmol) dargestellt und nach 2 d Reaktionszeit als gelbe, kristalline Nadeln (147 mg; 0,43 mmol; 40 %) erhalten.

Smp.: 233-239 °C unter Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,14\text{--}1,87$ (m, 11H, H_{ca}); 7,00-7,13 (m, 1H, H_{ar}); 7,16-7,35 (m, 4H, H_{ar}); 8,07-8,20 (m, 1H, H_{ar}); 8,63-8,76 (m, 1H, H_{ar}); 10,31 (s, 1H, NH).

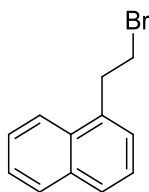
Anm.: OH ist nicht zu sehen.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 25,5$; 26,3 (2C); 33,9 (2C); 43,2; 110,6; 113,1; 124,2 (2C); 127,9 (2C); 128,5; 129,3; 135,8; 136,3; 145,4; 152,6; 168,7.

IR (ATR): $\nu = 3117$ (w), 2925 (m), 2854 (w), 1540 (m), 1516 (m), 1315 (w), 1218 (w), 1131 (w), 1022 (w), 999 (w), 820 (m), 770 (m), 706 (s), 477 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 363 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100), 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (18).

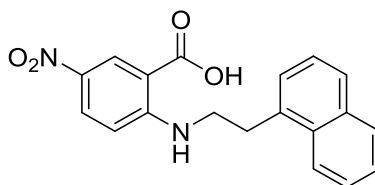
HRMS (EI): m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 340,1423, gefunden: 340,1424.

1-(2-Bromethyl)naphthalen**Schl-270LZ (161)** $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}$ $M = 235,12 \text{ g/mol}$

Eine Lösung von 2-(Naphthalen-1-yl)ethanol (500 mg; 2,90 mmol; 1,0 äq) in 4 mL Toluol wurde mit 48 %-iger HBr-Lösung (0,41 mL; 3,63 mmol; 1,3 äq) und konz. H_2SO_4 (0,18 mL; 3,20 mmol; 1,1 äq) versetzt. Nach 10 h bei 110 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 10 %-iger H_2SO_4 -Lösung, H_2O , ges. NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **161** wurde als braunes Öl (472 mg; 2,01 mmol; 69 %) erhalten.^[56]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 3,59\text{-}3,63$ (m, 2H, $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,80-3,84 (m, 2H, $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2$); 7,46-7,59 (m, 4H, H_{ar}); 7,83-7,85 (m, 1H, H_{ar}); 7,93-7,95 (m, 1H, H_{ar}); 8,06-8,08 (m, 1H, H_{ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 33,7$; 35,3; 123,3; 125,5; 125,7; 126,3; 127,1; 127,3; 128,7; 131,2; 133,4; 134,7.

2-((2-(Naphthalen-1-yl)ethyl)amino)-5-nitrobenzoesäure**Schl-27132 (95)** $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ $M = 322,32 \text{ g/mol}$

Das Produkt **95** wurde nach AAV 2 aus **161** (300 mg; 1,27 mmol), 5-Nitroisatin (204 mg; 1,06 mmol), Natriumhydrid (60 %) (77 mg; 1,91 mmol), 1 M KOH-Lösung (6,60 mL;

5,21 mmol) und H_2O_2 (0,30 mL; 0,01 mmol) dargestellt und als gelbes Pulver (305 mg; 1,12 mmol; 65 %) erhalten.

Smp.: 237-239 °C unter Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3,40-3,44 (m, 2H, $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,69-3,73 (m, 2H, $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2$); 6,91-6,93 (m, 1H, H_{ar}); 7,44-7,56 (m, 4H, H_{ar}); 7,80-7,82 (m, 1H, H_{ar}); 7,92-7,94 (m, 1H, H_{ar}); 8,15-8,20 (m, 2H, H_{ar}); 8,61-8,62 (m, 1H, H_{ar}); 8,92 (m, 1H, NH).

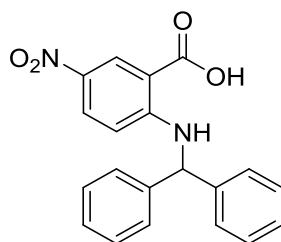
Anm.: OH ist nicht zu sehen.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 32,0; 43,7; 110,1; 112,1; 124,3; 126,1; 126,3; 126,7; 127,5; 127,6; 129,1; 129,1; 129,9; 132,0; 134,0; 135,2; 135,2; 155,0; 169,1.

IR (ATR): ν = 3340 (w), 2948 (w), 1668 (m), 1608 (m), 1529 (m), 1436 (m), 1323 (m), 1229 (s), 1191 (m), 1132 (m), 1088 (m), 895 (w), 816 (m), 797 (m), 777 (s), 746 (m), 689 (m), 659 (m), 637 (m).

2-((Diphenylmethyl)amino)-5-nitrobenzoesäure

Schl-27136 (91)



$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

$M = 348,35 \text{ g/mol}$

Das Produkt **91** wurde nach AAV 2 aus (Diphenylmethyl)bromid (463 mg; 1,87 mmol), 5-Nitroisatin (300 mg; 1,56 mmol), Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) (112 mg; 2,81 mmol), 1 M KOH-Lösung (6,00 mL; 6,25 mmol) und H_2O_2 (0,36 mL; 0,02 mmol) dargestellt. Zusätzlich wurde das braune, viskose Rohprodukt mehrfach mit Pentan und Diethylether gewaschen und das Produkt **91** als ockergelbes Pulver (137 mg; 0,39 mmol; 26 %) erhalten.

Smp.: 200-203 °C unter Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 5,91 (d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H, CH); 6,40-6,55 (m, 1H, H_{ar}); 6,88-7,62 (m, 10H, H_{ar}); 7,73-7,95 (m, 1H, H_{ar}); 8,50-8,74 (m, 1H, NH); 12,12-12,33 (m, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 60,1; 110,2; 121,3; 126,3; 126,8 (4C); 127,2 (2C); 128,0; 128,8 (4C); 134,5; 142,9 (2C); 154,4; 168,5.

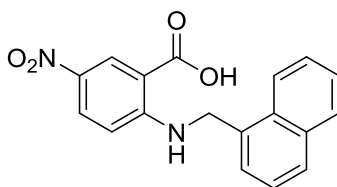
IR (ATR): ν = 3065 (w), 1614 (m), 1582 (m), 1520 (m), 1495 (m), 1433 (m), 1321 (s), 1144 (m), 923 (w), 823 (m), 749 (m), 698 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 347 [M-H] $^-$ (100).

HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ [M-H] $^-$ berechnet: 347,1037, gefunden: 347,1046.

2-(((Naphthalen-1-yl)methyl)amino)-5-nitrobenzoesäure

Schl-27141 (94)



$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$

$M = 308,29 \text{ g/mol}$

(Naphthalen-1-yl)methanamin (0,59 mL; 4,00 mmol; 4,0 äq) und 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (185 mg; 1,00 mmol; 1,0 äq) wurden mit Acetonitril versetzt und 1 h im Mikrowellenreaktor bei 120 °C/300 W erhitzt. Das überschüssige Amin wurde mit 20 mL DCM ko-evaporiert. Das Rohprodukt wurde in DCM aufgenommen und viermal mit 1 M NaOH-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit konz. HCl angesäuert, mit DCM extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **94** als gelber Feststoff (22 mg; 0,07 mmol; 7 %) erhalten.

Smp.: 225-227 °C unter Zersetzung.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4,94-5,15 (m, 2H, CH_2); 6,67-6,93 (m, 1H, H_{ar}); 7,35-7,65 (m, 4H, H_{ar}); 7,80-8,17 (m, 4H, H_{ar}); 8,57-8,72 (m, 1H, H_{ar}); 9,47-9,80 (m, 1H, NH).

Anm.: OH ist nicht zu sehen.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 44,0; 111,5; 123,2; 124,8; 125,5; 125,9; 126,4; 127,9; 128,4; 128,6 (2C); 128,8; 130,7; 132,9; 133,4; 134,9; 154,7; 168,7.

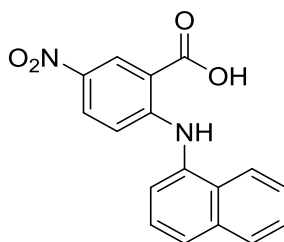
IR (ATR): ν = 3361 (w), 2925 (w), 1666 (m), 1586 (m), 1501 (m), 1332 (s), 1244 (s), 1128 (m), 1089 (m), 921 (w), 894 (w), 863 (w), 813 (m), 749 (s), 696 (m).

MS (EI): m/z (%) = 322 $[M]^+$ (33), 141 $[M-C_7H_5N_2O_4]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{18}H_{14}N_2O_4$ $[M]^+$ berechnet: 322,0954, gefunden: 322,0971.

2-(Naphthalen-1-ylamino)-5-nitrobenzoesäure

Schl-27142 (93)



$C_{17}H_{12}N_2O_4$

$M = 308,29$ g/mol

1-Naphthylamin (573 mg; 4,00 mmol; 4,0 äq) und 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (185 mg; 1,00 mmol; 1,0 äq) wurde mit Acetonitril versetzt und 3 h im Mikrowellenreaktor bei 120 °C/300 W erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Anschließend wurde dreimal mit 1 M HCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc reextrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde aus MeOH umkristallisiert und das Produkt **93** als gelber Feststoff (40 mg; 0,13 mmol; 13 %) erhalten.

Smp.: 257-262 °C unter Zersetzung.

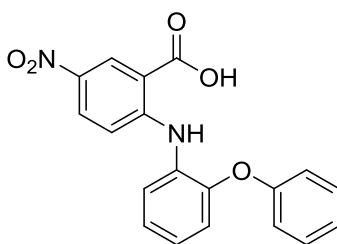
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,66-6,74 (m, 1H, H_{ar}); 7,55-7,68 (m, 4H, H_{ar}); 7,85-7,92 (m, 1H, H_{ar}); 7,92-8,00 (m, 1H, H_{ar}); 8,02-8,14 (m, 2H, H_{ar}); 8,75-8,80 (m, 1H, H_{ar}); 10,68 (s, 1H, NH).

Anm.: OH ist nicht zu sehen.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 110,7; 113,5; 122,0; 123,3; 126,1; 126,8; 127,1; 127,2; 128,4; 128,6; 129,1; 129,3; 134,0; 134,3; 136,4; 153,8; 168,9.

IR (ATR): ν = 3308 (w), 3054 (w), 1659 (m), 1571 (m), 1497 (m), 1333 (m), 1231 (s), 1128 (m), 885 (w), 798 (m), 777 (m), 744 (m), 696 (m), 634 (m).

MS (EI): m/z (%) = 308 $[M]^+$ (100), 278 (58), 260 (51), 216 (44).

5-Nitro-2-((2-phenoxyphenyl)amino)benzoesäure**Schl-27143 (96)** $C_{19}H_{14}N_2O_5$ $M = 350,32 \text{ g/mol}$

Das Produkt **96** wurde nach AAV 3d aus 2-Phenoxyanilin (278 mg; 1,50 mmol), 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (185 mg; 1,00 mmol) und NEt_3 (0,35 mL; 2,50 mmol) dargestellt. Nach 8 h im Reaktor und Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit konz. NH_3 /Toluol/Isopropanol (1:2:3) wurde **96** als gelbes, kristallines Pulver (277 mg; 0,79 mmol; 79 %) erhalten.

Smp.: 160-170 °C unter Zersetzung.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 6,84-6,97 (m, 2H, H_{ar}); 6,99-7,15 (m, 3H, H_{ar}); 7,17-7,38 (m, 4H, H_{ar}); 7,50-7,64 (m, 1H, H_{ar}); 8,03-8,18 (m, 1H, H_{ar}); 8,59-8,75 (m, 1H, H_{ar}); 11,30 (s, 1H, NH).

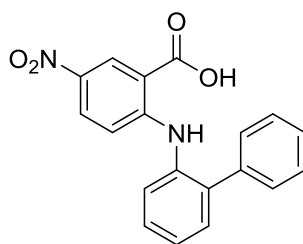
Anm.: OH ist nicht zu sehen.

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 112,9; 117,6 (2C); 120,4; 123,4; 124,5; 124,6; 124,7; 126,3; 128,2; 128,2; 130,0 (2C); 130,4; 136,6; 149,3; 151,8; 156,6; 168,7.

IR (ATR): ν = 3046 (w), 1673 (w), 1577 (m), 1487 (m), 1314 (m), 1247 (m), 1209 (s), 1129 (m), 1105 (m), 1069 (m), 792 (m), 745 (s), 689 (m), 664 (m).

MS (EI): m/z (%) = 350 $[M]^+$ (100).

HRMS (EI)*: m/z $C_{19}H_{14}N_2O_5$ $[M]^+$ berechnet: 350,0903, gefunden: 350,0904.

2-([1,1'-Biphenyl]-2-ylamino)-5-nitrobenzoesäure**Schl-27145 (97)** $C_{19}H_{14}N_2O_4$ $M = 334,33 \text{ g/mol}$

Das Produkt **97** wurde nach AAV 3d aus Biphenyl-2-amin (253 mg; 1,50 mmol), 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (185 mg; 1,00 mmol) und NEt_3 (0,35 mL; 2,50 mmol) dargestellt. Nach 8 h im Reaktor und Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit konz. NH_3 /Toluol/Isoprop (1:2:3) wurde **97** als gelbes, kristallines Pulver (248 mg; 0,74 mmol; 74 %) erhalten.

Smp.: 152-158 °C unter Zersetzung.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 6,69-7,12 (m, 2H, H_{ar}); 7,33-7,54 (m, 8H, H_{ar}); 8,05-8,12 (m, 1H, H_{ar}); 8,58-8,65 (m, 1H, H_{ar}); 10,24 (s, 1H, NH).

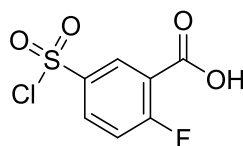
Anm.: OH ist nicht zu sehen.

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 110,4; 113,3; 126,1; 127,0; 127,6; 128,3; 128,5; 128,7; 128,8; 128,9; 129,3; 130,2; 131,2; 135,3; 136,3; 137,6; 138,1; 152,8; 168,5.

IR (ATR): ν = 3304 (w), 2848 (w), 1659 (w), 1603 (w), 1574 (m), 1523 (m), 1481 (m), 1327 (m), 1243 (m), 1127 (m), 917 (m), 831 (w), 741 (m), 692 (m).

MS (EI): m/z (%) = 334 $[M]^+$ (100), 241 (33).

HRMS (EI)*: m/z $[M]^+$ berechnet: 334,0954, gefunden: 334,0943.

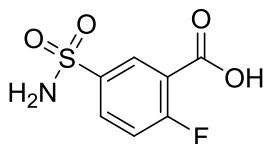
5-(Chlorsulfonyl)-2-fluorbenzoesäure**Schl-27031 (82)** $M = 238,61 \text{ g/mol}$

Zu 2-Fluorbenzoesäure (5,000 g; 35,69 mmol; 1,0 äq) wurde vorsichtig Chlorsulfonsäure (11,88 mL, 178,43 mmol; 5,0 äq) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 0,5 h bei RT gerührt und anschließend 8 h auf 130 °C erhitzt. Die auf RT erkaltete Lösung wurde vorsichtig auf Eis gegossen und 0,5 h gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Das Produkt **82** wurde als beiger Feststoff (6,207 g; 26,01 mmol; 73 %) erhalten.^[48]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 7,20\text{--}7,33$ (m, 1H, *H_{ar}*); 7,76–7,86 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,06–8,17 (m, 1H, *H_{ar}*); 12,35 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 116,5$; 116,7; 118,4; 118,5; 129,3; 131,8; 131,9; 144,6; 144,6; 159,7; 162,3; 164,7; 164,7.

Anm.: CF-Kopplung ist über alle Kohlenstoffe, außer bei dem Kohlenstoff mit der chemischen Verschiebung von 129,3 ppm sichtbar.

2-Fluor-5-sulfamoylbenzoesäure**Schl-27025 (80)** $M = 219,19 \text{ g/mol}$

82 (4,0 g; 18,25 mmol; 1,0 äq) wurde in flüssigem NH₃ suspendiert. Nach Abdampfen der flüssigen Bestandteile wurde das Produkt vorsichtig mit eisgekühltem H₂O gewaschen und das Produkt **80** als weißes Pulver in quantitativer Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,17-7,28 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,41 (s, 2H, NH₂); 7,66-7,79 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,02-8,35 (m, 1H, *H_{ar}*).

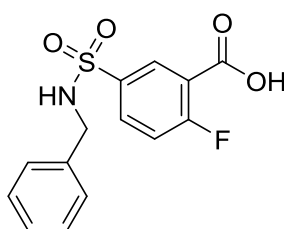
Anm.: OH ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 116,5; 116,8; 127,6; 127,7; 129,2; 129,2; 129,4; 129,5; 139,5; 139,5; 160,3; 162,8; 166,2.

Anm.: CF-Kopplung ist über alle Kohlenstoffe des Aromaten sichtbar.

5-(Benzylsulfamoyl)-2-fluorbenzoesäure

Schl-27001 (84)



C₁₄H₁₂FO₄S

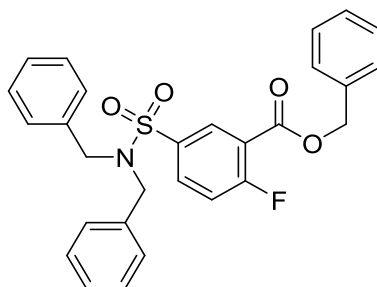
M = 309,31 g/mol

Eine Lösung von 5-(Chlorsulfonyl)-2-fluorbenzoesäure (500 mg; 2,10 mmol; 1,0 äq), Benzylamin (0,23 mL; 2,10 mmol; 1,0 äq) und NEt₃ (0,35 mL; 2,5 mmol; 1,2 äq) in DCM wurde 2 d bei RT gerührt und anschließend 8 h unter Rückfluss erhitzt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1M HCl- und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der entstandene Feststoff abgesaugt und getrocknet. Das Produkt **84** wurde als weißes, kristallines Pulver (400 mg; 1,29 mmol; 62 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 4,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂); 7,15-7,31 (m, 5H, *H_{ar}*); 7,43-7,53 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,94-8,02 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,18-8,25 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,29-8,38 (m, 1H, NH); 13,65 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 46,7; 118,7; 118,9; 120,4; 120,5; 127,7; 128,2 (2C); 128,7 (2C); 131,3; 133,4; 133,5; 137,7; 137,7; 137,7; 162,1; 164,3; 164,3; 164,7.

Anm.: CF-Kopplung ist über eine Distanz von drei Kohlenstoffen sichtbar.

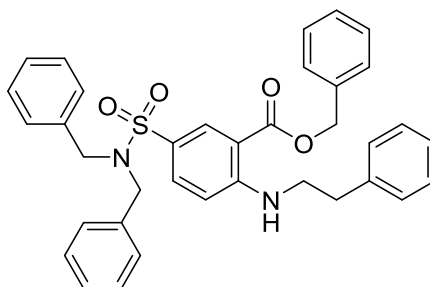
Benzyl-5-(dibenzylsulfamoyl)-2-fluorbenzoat**Schl-27002 (86) Schl-7845** $C_{28}H_{24}FNO_4S$ $M = 489,56 \text{ g/mol}$

Eine Suspension von **84** (280 mg; 0,91 mmol; 1,0 äq), Benzylbromid (0,22 mL; 1,82 mmol; 2,0 äq) und K_2CO_3 (250 mg; 1,82 mmol; 2,0 äq) in Acetonitril (25 mL) wurde 25 h bei 61 °C gerührt. Das auf RT abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaCl-Lösung (35 mL) und DCM (120 mL) versetzt und 1 h stark gerührt. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der entstandene Feststoff abgesaugt, in heißem EtOAc gelöst, mit demselben Volumen Cyclohexan überschichtet und über Nacht bei 4 °C gelagert. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet. Das Produkt **86** wurde als farblose, kristalline Nadeln (315 mg; 0,64 mmol; 71 %) erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4,36 (s, 4H, CH_2 -N- CH_2); 5,40 (s, 2H, O- CH_2); 7,07-7,25 (m, 10H, H_{ar}); 7,34-7,52 (m, 5H, H_{ar}); 7,53-7,62 (m, 1H, H_{ar}); 8,09-8,18 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 51,3 (2C); 67,0; 118,6; 118,8; 118,9; 118,9; 127,5 (2C); 128,1 (2C); 128,2 (8C); 128,3; 128,5 (2C); 130,8; 133,7; 133,8; 135,5; 135,7 (2C); 136,2; 136,3; 161,6; 162,0; 162,0; 164,2.

Anm.: CF-Kopplung ist über eine Distanz von drei Kohlenstoffen sichtbar.

Benzyl-5-(dibenzylsulfamoyl)-2-(phenethylamino)benzoat**Schl-27003.1 (106)** $C_{36}H_{34}N_2O_4S$

M = 590,74 g/mol

Das Produkt **106** wurde nach AAV 3a aus Phenylethylamin (0,08 mL; 0,64 mmol) und **86** (260 mg; 0,53 mmol) dargestellt und als hellgelbes, kristallines Pulver (272 mg; 0,46 mmol; 87 %) erhalten.

Smp.: 117-119 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,90-2,96 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂); 3,53-3,60 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂); 4,23 (s, 4H, CH₂-N-CH₂); 5,33 (s, 2H, O-CH₂); 6,98-7,02 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,06-7,12 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,15-7,45 (m, 16H, *H_{ar}*); 7,76-7,81 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,16-8,19 (m, 1H, *H_{ar}*), 8,21 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 34,3; 43,6; 51,0 (2C); 66,0; 108,2; 112,3; 123,9; 126,3; 127,3 (2C); 127,9 (2C); 128,1 (9C); 128,4 (2C); 128,5 (2C); 128,7 (2C); 131,3; 132,9; 136,0; 136,2 (2C); 138,8; 152,7; 166,5.

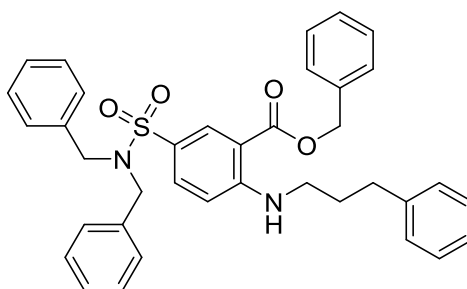
IR (ATR): ν = 3356 (w), 3026 (w), 2918 (w), 1675 (m), 1574 (w), 1322 (m), 1221 (m), 1145 (m), 1105 (m), 1059 (m), 788 (m), 738 (m), 696 (s).

MS (EI): m/z (%) = 613 [M+Na]⁺ (100), 474 (37).

HRMS (EI): m/z $C_{36}H_{34}N_2O_4NaS$ [M]⁺ berechnet: 613,2137, gefunden: 613,2154.

Benzyl-5-(dibenzylsulfamoyl)-2-((3-phenylpropyl)amino)benzoat

Schl-27003.2 (107)



$C_{37}H_{36}N_2O_4S$

$M = 604,77 \text{ g/mol}$

Das Produkt **107** wurde nach AAV 3a aus (3-Phenylpropyl)amin (0,09 mL; 0,62 mmol) und **86** (254 mg; 0,52 mmol) dargestellt und als ockerfarbene Plättchen (280 mg; 0,46 mmol; 89 %) erhalten.

Smp.: 111-114 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,88-1,97 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 2,66-2,72 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 4,23 (s, 4H, CH₂-N-CH₂); 5,36 (s, 2H, O-CH₂); 6,87-6,91 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,05-7,13 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,15-7,48 (m, 16H, *H_{ar}*); 7,73-7,79 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,17-8,20 (m, 1H, *H_{ar}*), 8,22 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, NH).

Anm.: NH-CH₂-CH₂-CH₂ wird durch das Wassersignal des DMSO- d_6 verdeckt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 29,8; 32,4; 41,6; 51,0 (2C); 66,1; 108,2; 112,3; 123,9; 125,9; 127,3 (2C); 127,9 (2C); 128,1 (9C); 128,2 (2C); 128,3 (2C); 128,5 (2C); 131,3; 132,9; 136,0; 136,2 (2C); 141,2; 152,8; 166,5.

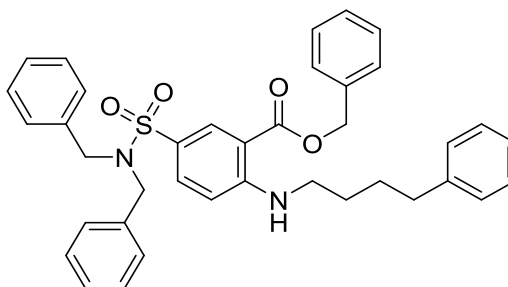
IR (ATR): ν = 3359 (w), 3029 (w), 2926 (w), 1676 (m), 1579 (w), 1330 (m), 1267 (m), 1222 (m), 1155 (m), 1103 (m), 1042 (m), 777 (m), 753 (m), 731 (m), 693 (s).

MS (EI): m/z (%) = 627 [M+Na]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{37}H_{36}N_2O_4NaS$ [M]⁺ berechnet: 627,2294, gefunden: 627,2266.

Benzyl-5-(dibenzylsulfamoyl)-2-((4-phenylbutyl)amino)benzoat

Schl-27003.3 (108)



$C_{38}H_{38}N_2O_4S$

$M = 618,79 \text{ g/mol}$

Das Produkt **108** wurde nach AAV 3a aus (4-Phenylbutyl)amin (0,14 mL; 0,87 mmol) und **86** (356 mg; 0,73 mmol) dargestellt und als hellgelbes, kristallines Pulver (267 mg; 0,43 mmol; 59 %) erhalten.

Smp.: 91-93 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,57-1,73 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,61-2,68 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 4,23 (s, 4H, CH₂-N-CH₂); 5,34 (s, 2H, O-CH₂); 6,89-6,94 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,06-7,12 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,14-7,47 (m, 16H, *H_{ar}*); 7,74-7,79 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,15-8,21 (m, 2H, NH, *H_{ar}*).

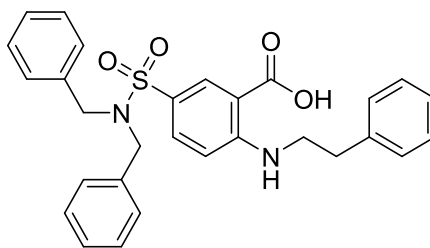
Anm.: NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ wird durch das Wassersignal des DMSO- d_6 verdeckt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 27,8; 28,2; 34,7; 41,9; 51,0 (2C); 66,1; 108,0; 112,2; 123,7; 125,7; 127,3 (2C); 127,9 (2C); 128,1 (9C); 128,2 (4C); 128,5 (2C); 131,4; 132,9; 136,0; 136,2 (2C); 141,9; 152,9; 166,6.

IR (ATR): ν = 3345 (w), 3032 (w), 2930 (w), 1673 (m), 1573 (m), 1328 (m), 1222 (m), 1148 (m), 1098 (m), 1056 (m), 787 (m), 739 (m), 696 (s).

MS (EI): m/z (%) = 641 [M+Na]⁺ (100), 619 [M+H]⁺ (35).

HRMS (EI): m/z $C_{38}H_{38}N_2O_4NaS$ [M]⁺ berechnet: 641,2450, gefunden: 641,2413.

5-(Dibenzylsulfamoyl)-2-(phenethylamino)benzoesäure**Schl-27004.1 (99)** $C_{29}H_{28}N_2O_4S$ $M = 500,61 \text{ g/mol}$

Das Produkt **99** wurde nach AAV 4 aus **106** (180 mg; 0,30 mmol) dargestellt und als farblose, kristalline Nadeln (116 mg; 0,23 mmol; 76 %) erhalten.

Smp.: 168-172 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2,90-2,97 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂); 3,50-3,58 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂); 4,23 (s, 4H, CH₂-N-CH₂); 6,93-6,98 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,07-7,12 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,14-7,27 (m, 8H, *H_{ar}*); 7,29-7,34 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,74-7,78 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,17-8,20 (m, 1H, NH); 8,44 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 34,4; 43,6; 51,0 (2C); 109,2; 111,9; 123,6; 126,3; 127,3 (2C); 128,1 (8C); 128,4 (2C); 128,8 (2C); 131,7; 132,7; 136,3 (2C); 138,9; 152,9; 168,9.

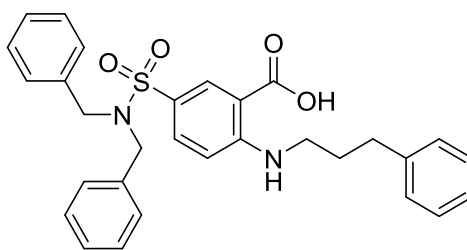
IR (ATR): ν = 3362 (w), 2870 (w), 2566 (w), 1649 (m), 1570 (m), 1337 (m), 1243 (m), 1157 (m), 1096 (m), 1038 (m), 889 (m), 782 (m), 732 (m), 694 (s), 657 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 523 [M+Na]⁺ (97), 501 [M+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z C₂₉H₂₈N₂O₄NaS [M]⁺ berechnet: 526,1667, gefunden: 523,1694.

5-(Dibenzylsulfamoyl)-2-((3-phenylpropyl)amino)benzoesäure

Schl-27004.2 (100)



$C_{30}H_{30}N_2O_4S$

$M = 514,64 \text{ g/mol}$

Das Produkt **100** wurde nach AAV 4 aus **107** (180 mg; 0,30 mmol) dargestellt und als weißer Feststoff von maulbeerartiger Struktur (73 mg; 0,14 mmol; 48 %) erhalten.

Smp.: 183-186 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,89-1,98 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 2,66-2,74 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 4,23 (s, 4H, CH₂-N-CH₂); 6,82-6,87 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,06-7,12 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,14-7,26 (m, 10H, *H_{ar}*); 7,27-7,33 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,71-7,75 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,19-8,21 (m, 1H, *NH*); 8,47 (s, 1H, *OH*).

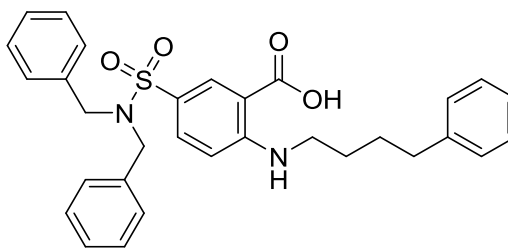
Anm.: NH-CH₂-CH₂-CH₂ wird durch das Wassersignal des DMSO- d_6 verdeckt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 30,0; 32,3; 41,4; 51,0 (2C); 109,2; 111,8; 123,5; 125,9; 127,2 (2C); 128,1 (8C); 128,2 (2C); 128,3 (2C); 131,8; 132,7; 136,3 (2C); 141,2; 153,1; 169,1.

IR (ATR): ν = 3321 (w), 3060 (w), 2854 (w), 1696 (m), 1573 (m), 1316 (m), 1182 (m), 1154 (m), 1101 (m), 882 (m), 791 (m), 751 (m), 726 (m), 696 (s), 660 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 537 [M+Na]⁺ (100), 515 [M+H]⁺ (74).

HRMS (EI): m/z $C_{30}H_{30}N_2O_4NaS$ [M]⁺ berechnet: 537,1824, gefunden: 537,1848.

5-(Dibenzylsulfamoyl)-2-((4-phenylbutyl)amino)benzoesäure**Schl-27004.3 (103)** $C_{31}H_{32}N_2O_4S$ $M = 528,21 \text{ g/mol}$

Das Produkt **103** wurde nach AAV 4 aus **108** (180 mg; 0,29 mmol) dargestellt und als weißer, watteartiger Feststoff (118 mg; 0,22 mmol; 77 %) erhalten.

Smp.: 153-157 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,57-1,74 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,60-2,69 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 4,23 (s, 4H, CH₂-N-CH₂); 6,85-6,90 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,05-7,13 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,14-7,25 (m, 10H, *H_{ar}*); 7,25-7,31 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,72-7,76 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,18-8,21 (m, 1H, NH); 8,41 (s, 1H, OH).

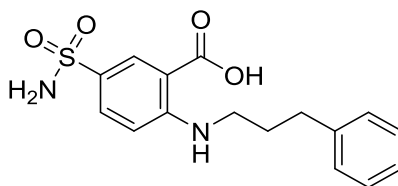
Anm.: NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ wird durch das Wassersignal des DMSO- d_6 verdeckt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 27,9; 28,2; 34,7; 41,8; 51,0 (2C); 109,0; 111,8; 123,4; 125,7; 127,3 (2C); 128,1 (8C); 128,2 (4C); 131,8; 132,6; 136,3 (2C); 141,9; 153,1; 169,1.

IR (ATR): ν = 3319 (w), 3032 (w), 2928 (w), 1655 (m), 1574 (m), 1333 (m), 1251 (m), 1187 (m), 1151 (m), 1097 (m), 1037 (m), 890 (m), 752 (m), 726 (m), 725 (m), 694 (s), 659 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 551 [M+Na]⁺ (56), 529 [M+H]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z C₃₁H₃₂N₂O₄NaS [M]⁺ berechnet: 551,1980, gefunden: 551,2016.

2-((3-Phenylpropyl)amino)-5-sulfamoylbenzoesäure**Schl-27005.2 (68)** $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $M = 334,39 \text{ g/mol}$

Eine Lösung von (3-Phenylpropyl)amin (1,00 mL; 7,03 mmol; 7,0 äq) und 2-Fluor-5-sulfamoylbenzoesäure (220 mg; 1,00 mmol; 1,0 äq) in 1 mL Acetonitril wurde im Mikrowellenreaktor bei 120 °C/300 W 4 h zur Reaktion gebracht. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Wasserkühlung und konz. NH_3 /Toluol/Isopropanol (1:2:3) wurde das Produkt **68** als weißes Pulver (291 mg; 0,87 mmol; 87 %) erhalten.

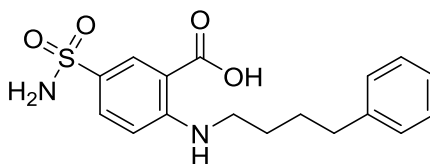
Smp.: 158-163 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1,76-1,99 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,58-2,79 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,09-3,27 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 6,54-6,76 (m, 1H, H_{ar}); 6,93 (s, 2H, NH_2); 7,10-7,36 (m, 6H, H_{ar}); 7,48-7,71 (m, 1H, H_{ar}); 8,19-8,40 (m, 1H, NH); 9,18 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 30,2; 32,4; 41,3; 109,8; 112,0; 125,8; 128,3 (3C); 128,3 (2C); 129,8; 130,2; 141,4; 152,4; 170,1.

IR (ATR): ν = 3265 (w), 2938 (w), 1603 (m), 1578 (m), 1520 (m), 1427 (m), 1297 (m), 1247 (m), 1149 (m), 1103 (m), 913 (m), 812 (m), 740 (m), 693 (m), 656 (m), 617 (m).

HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 349,1217, gefunden: 349,1223.

2-((4-Phenylbutyl)amino)-5-sulfamoylbenzoesäure**Schl-27005.3 (69)** $C_{17}H_{20}N_2O_4S$ $M = 348,42 \text{ g/mol}$

Das Produkt **69** wurde nach AAV 3d aus (4-Phenylbutyl)amin (012 mL; 0,75 mmol), 2-Fluor-5-sulfamoylbenzoesäure (110 mg; 0,50 mmol) und NEt_3 (0,17 mL; 1,25 mmol) dargestellt. Nach 5 h im Reaktor und Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit konz. NH_3 /Toluol/Isopropanol (1:4:6) wurde **69** als weißes Pulver (139 mg; 0,40 mmol; 80 %) erhalten.

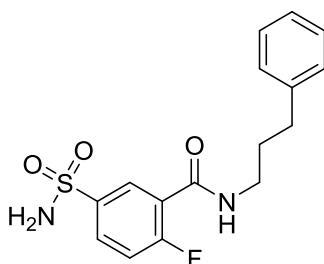
Smp.: 188-194 °C.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1,52-1,73 (m, 4H, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$); 2,57-2,68 (m, 2H, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$); 3,18-3,35 (m, 2H, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$); 6,79-6,88 (m, 1H, H_{ar}); 7,05 (s, 2H, NH_2); 7,10-7,31 (m, 6H, H_{ar}); 7,66-7,74 (m, 1H, H_{ar}); 8,19-8,26 (m, 1H, NH); 8,31 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 27,9; 28,3; 34,7; 41,7; 108,9; 111,2; 125,7; 128,2 (4C); 128,9; 130,2; 131,5; 141,9; 152,5; 169,3.

IR (ATR): ν = 3382 (w), 3256 (w), 2931 (w), 1666 (m), 1576 (m), 1445 (w), 1337 (m), 1258 (m), 1239 (m), 1151 (m), 1110 (m), 896 (m), 829 (m), 751 (m), 702 (m), 659 (m), 549 (s).

HRMS (ESI): m/z $C_{16}H_{19}N_2O_4S$ $[M+H]^+$ berechnet: 335,1060, gefunden: 335,1066.

2-Fluor-*N*-(3-phenylpropyl)-5-sulfamoylbenzamid**Schl-270052 (87)**C₁₆H₁₇FN₂O₃S

M = 336,38 g/mol

82 (200 mg, 0,84 mmol, 1,0 äq) wurde bei 0 °C in konz. NH₃ erst 1 h suspendiert und anschließend über Nacht bei RT weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und mit 0,1 N H₂SO₄ auf pH 5 eingestellt, der Feststoff abgesaugt, mit H₂O gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das entstandene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung in DCM gelöst, mit (3-Phenylpropyl)amin (0,14 mL; 1,00 mmol, 1,2 äq) versetzt, 14 h unter Rückfluss erhitzt und 4 d bei RT gerührt. Die entstandene sehr feine Suspension wird auf einen Tonteller aufgetragen und der erhaltene Feststoff am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **87** wurde als weißes Pulver (113 mg; 0,34 mmol; 40 %) erhalten.

Smp.: 125-130°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ = 1,89-1,99 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 2,64-2,72 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 2,92-3,00 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂); 7,19-7,39 (m, 6H, *H_{ar}*); 7,89-7,96 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,05-8,11 (m, 1H, *H_{ar}*).

Anm.: NH und NH₂ ist nicht zu sehen (Austausch acider Protonen gegen Deuterium).

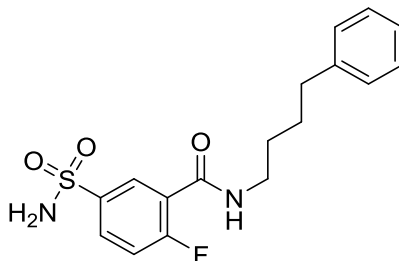
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) δ = 28,5; 31,8; 39,0; 117,5; 117,8; 126,4; 127,0; 127,2; 128,3; 128,3; 128,4 (2C); 128,8 (2C); 129,5; 129,6; 137,1; 137,2; 140,9; 160,9; 163,5; 171,1.

Anm.: CF-Kopplung ist über eine Distanz von drei Kohlenstoffen sichtbar.

IR (ATR): ν = 3026 (w), 1581 (m), 1533 (m), 1344 (m), 1218 (w), 1167 (m), 1141 (m), 1107 (w), 1073 (w), 890 (m), 826 (m), 808 (m), 757 (m), 696 (m), 657 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 354 [M+NH₄]⁺ (100).

HRMS (ESI): m/z C₁₆H₂₁FN₃O₃S [M+NH₄]⁺ berechnet: 354,1282, gefunden: 354,1274.

2-Fluor-*N*-(4-phenylbutyl)-5-sulfamoylbenzamid**Schl-270053 (88)**C₁₇H₁₉FN₂O₃S

M = 350,41 g/mol

82 (200 mg, 0,84 mmol, 1,0 äq) wurde bei 0 °C in konz. NH₃ erst 1 h suspendiert und anschließend über Nacht bei RT weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und mit 0,1 N H₂SO₄ auf pH 5 eingestellt, der Feststoff abgesaugt, mit H₂O gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das entstandene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung in DCM gelöst, mit (4-Phenylbutyl)amin (0,16 mL; 1,00 mmol, 1,2 äq) versetzt, 14 h unter Rückfluss erhitzt und 4 d bei RT gerührt. Die entstandene sehr feine Suspension wird auf einen Tonteller aufgetragen und der erhaltene Feststoff am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **88** wurde als weißes Pulver (100 mg; 0,29 mmol; 34 %) erhalten.

Smp.: 125-129 °C

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ = 1,57-1,70 (m, 4H; NH-CH₂-CH₂-CH₂); 2,59-2,67 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,91-3,00 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 7,18-7,38 (m, 6H, *H_{ar}*); 7,89-7,95 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,04-8,11 (m, 1H, *H_{ar}*).

Anm.: NH und NH₂ ist nicht zu sehen (Austausch acider Protonen gegen Deuterium).

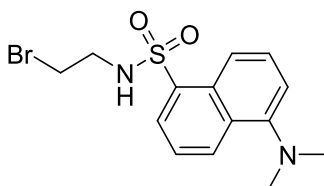
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) δ = 26,2; 27,5; 34,3; 39,3; 117,6; 117,8; 126,1; 127,0; 127,2; 128,3; 128,4; 128,6 (2C); 128,6 (2C); 129,5; 129,6; 137,1; 137,2; 142,3; 160,9; 163,5; 171,1.

Anm.: CF-Kopplung ist über eine Distanz von drei Kohlenstoffen sichtbar.

IR (ATR): ν = 3182 (w), 2933 (w), 1606 (m), 1581 (m), 1549 (m), 1343 (m), 1161 (m), 1136 (s), 1081 (m), 836 (w), 742 (m), 700 (m), 657 (m), 626 (w).

MS (ESI): m/z (%) = 368 [M+NH₄]⁺ (100).

HRMS (ESI): m/z C₁₇H₂₃FN₃O₃S [M+NH₄]⁺ berechnet: 368,1439, gefunden: 368,1445.

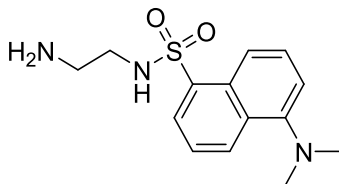
N*-(2-Bromomethyl)-5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid*Schl-27047 (79)**C₁₄H₁₇BrN₂O₂S

M = 357,27 g/mol

Eine Lösung von Dansylchlorid (**73**) (1,000 g; 3,71 mmol; 1,0 äq) und NEt₃ (1,05 mL; 7,57 mmol; 2,0 äq) in wasserfreiem THF wurde bei 0 °C mit 2-Bromethanamin·HBr (808 mg; 3,94 mmol; 1,1 äq) versetzt, wobei die Temperatur nie über 6 °C stieg. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/EtOAc (3:1) gereinigt und das Produkt **79** als grauer Feststoff (1,024 g; 2,87 mmol; 77 %) erhalten.^[57]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,83 (s, 6H, 2xCH₃); 3,15-3,21 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂); 3,36-3,41 (m, 2H, Br-CH₂-CH₂); 7,24-7,28 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,56-7,65 (m, 2H, *H_{ar}*); 8,09-8,13 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,25-8,34 (m, 2H, *H_{ar}*, NH); 8,45-8,49 (m, 1H, *H_{ar}*).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 32,0; 44,3; 45,0 (2C); 115,1; 119,0; 123,5; 127,9; 128,1; 129,0; 129,1; 129,5; 135,8; 151,3.

N*-(2-Aminoethyl)-5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid*Schl-27006 (75) Schl-7837**C₁₄H₁₉N₃O₂S

M = 293,39 g/mol

Das Produkt **75** wurde nach AAV 5 aus Dansylchlorid (1,000 g; 3,71 mmol) und Ethan-1,2-diamin (1,25 mL; 18,54 mmol) dargestellt und als grüngelber, bauschaumartiger Feststoff (1,027 g; 3,50 mmol; 94 %) erhalten.

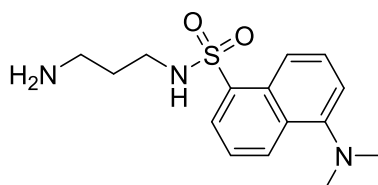
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,44-2,48 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH₂); 2,70-2,79 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH₂); 2,83 (s, 6H, 2xCH₃); 7,24-7,28 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,56-7,65 (m, 2H, *H_{ar}*); 8,09-8,13 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,29-8,33 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,44-8,49 (m, 1H, *H_{ar}*).

Anm.: NH und NH₂ ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 41,5; 45,1 (2C); 46,1; 115,1; 119,1; 123,6; 127,8; 128,3; 129,1; 129,1; 129,4; 136,0; 151,4.

***N*-(3-Aminopropyl)-5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid**

Schl-27014 (162)



C₁₅H₂₁N₃O₂S

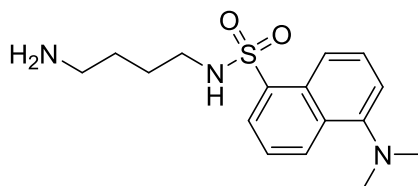
M = 307,41 g/mol

Das Produkt **162** wurde nach AAV 5 aus Dansylchlorid (500 mg; 1,85 mmol) und Propan-1,3-diamin (0,77 mL; 9,27 mmol) dargestellt und als grüngelber, bauschaumartiger Feststoff (498 mg; 1,62 mmol; 87 %) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,35-1,43 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,41-2,47 (m, 2H, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,81-2,85 (m, 8H, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂, 2xCH₃); 7,23-7,28 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,56-7,66 (m, 2H, *H_{ar}*); 8,08-8,12 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,28-8,33 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,42-8,49 (m, 1H, *H_{ar}*).

Anm.: NH und NH₂ ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 32,7; 38,8; 40,5; 45,1 (2C); 115,1; 119,1; 123,6; 127,8; 128,2; 129,1; 129,1; 129,3; 136,1; 151,3.

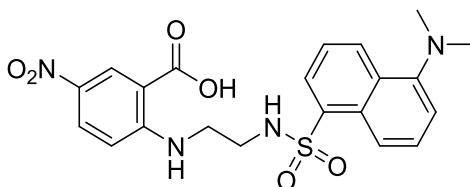
N*-(4-Aminobutyl)-5-(dimethylamino)naphthalen-1-sulfonamid*Schl-27015 (163)** $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $M = 321,44 \text{ g/mol}$

Das Produkt **163** wurde nach AAV 5 aus Dansylchlorid (500 mg; 1,85 mmol) und Butan-1,4-diamin (0,93 mL; 9,27 mmol) dargestellt und als grüngelber, bauschaumartiger Feststoff (469 mg; 1,46 mmol; 79 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1,13\text{--}1,40$ (m, 4H, $\text{NH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$); 2,29–2,40 (m, 2H, $\text{NH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$); 2,72–2,91 (m, 8H, $\text{NH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$, 2x CH_3); 7,21–7,28 (m, 1H, H_{ar}); 7,52–7,65 (m, 2H, H_{ar}); 8,00–8,12 (m, 1H, H_{ar}); 8,22–8,34 (m, 1H, H_{ar}); 8,40–8,48 (m, 1H, H_{ar}).

Anm.: NH und NH_2 ist nicht zu sehen.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 26,7$; 30,1; 41,0; 42,1; 45,1 (2C); 115,1; 119,2; 123,6; 127,8; 128,2; 129,1; 129,1; 129,3; 136,2; 151,3.

2-((2-((5-(Dimethylamino)naphthalen-1-yl)sulfonylamio)ethyl)amino)-5-nitrobenzoesäure**Schl-27012 (76)** $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ $M = 458,49 \text{ g/mol}$

Das Produkt **76** wurde nach AAV 3d aus **75** (220 mg; 0,75 mmol), 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (93 mg; 0,50 mmol) und NEt_3 (0,17 mL; 1,25 mmol) dargestellt. Nach 4 h im Reaktor und Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit

konz. NH_3 /Toluol/Isopropanol (1:4:6) wurde **76** als gelbes, kristallines Pulver (195 mg; 0,43 mmol; 85 %) erhalten.

Smp.: 91-99 °C unter Zersetzung.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2,79 (s, 6H; $2\times\text{CH}_3$); 2,97-3,05 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-S(O}_2\text{)}$); 3,31-3,39 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-S(O}_2\text{)}$); 6,56-6,64 (m, 1H, H_{ar}); 7,17-7,22 (m, 1H, H_{ar}); 7,48-7,60 (m, 2H, H_{ar}); 7,93-7,99 (m, 1H, H_{ar}); 8,08-8,12 (m, 1H, H_{ar}); 8,21-8,26 (m, 1H, H_{ar}); 8,36-8,42 (m, 1H, H_{ar}); 8,52-8,57 (m, 1H, H_{ar}); 9,34 (s, 1H, OH).

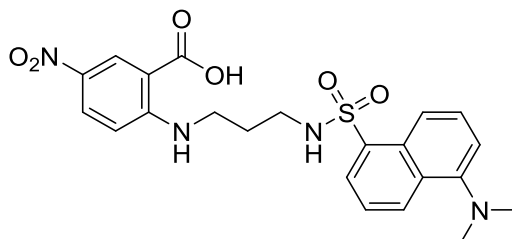
Anm.: NH ist nicht zu sehen.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 41,2; 41,7; 45,0 (2C); 110,5; 115,1; 119,0; 123,5; 127,9; 128,4; 128,4; 128,5 (2C); 129,0; 129,0; 129,5; 134,5; 135,5; 151,3; 154,5; 168,5.

IR (ATR): ν = 3280 (w), 2945 (w), 1679 (w), 1588 (m), 1436 (w), 1303 (m), 1137 (m), 927 (m), 822 (m), 787 (m), 750 (m), 680 (m), 623 (m).

HRMS (EI)*: m/z $[\text{M}]^+$ berechnet: 458,1260, gefunden: 458,1249.

2-((3-((5-(Dimethylamino)naphthalen-1-yl)sulfonylamio)propyl)amino)-5-nitrobenzoesäure
Schl-27017 (101)



$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$

$M = 472,52 \text{ g/mol}$

Das Produkt **101** wurde nach AAV 3d aus **162** (231 mg; 0,75 mmol), 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (93 mg; 0,50 mmol) und NEt_3 (0,17 mL; 1,25 mmol) dargestellt. Nach 2 h im Reaktor und Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit konz. NH_3 /Toluol/Isopropanol (1:2:3) wurde **101** als gelbes, kristallines Pulver (219 mg; 0,46 mmol; 93 %) erhalten.

Smp.: 170-180 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,55-1,65 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 2,81 (s, 6H, CH₃); 2,87-2,95 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 3,02-3,09 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 6,28-6,33 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,22-7,26 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,55-7,62 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,85-7,92 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,07-8,13 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,27-8,33 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,39-8,45 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,58-8,63 (m, 1H, *H_{ar}*); 10,34 (s, 1H, OH).

Anm.: NH ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 28,7; 45,1 (2C); 109,2; 115,1; 119,0; 123,6; 127,1; 127,9; 128,2; 128,5 (2C); 129,0 (2C); 129,5; 134,0; 135,9; 151,4; 155,0; 169,1.

Anm.: Zwei C-Signale werden durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3239 (w), 2940 (w), 1612 (m), 1589 (m), 1524 (m), 1439 (m), 1315 (m), 1272 (m), 1234 (m), 1135 (s), 1090 (m), 824 (m), 785 (m), 751 (m), 695 (m), 623 (m).

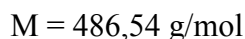
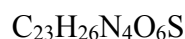
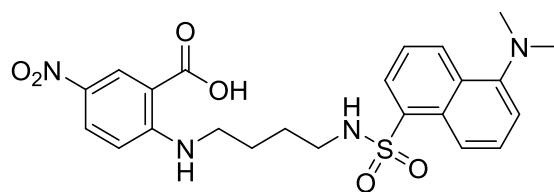
MS (ESI): m/z (%) = 473 [M+H]⁺ (100).

MS (ESI): m/z (%) = 471 [M-H]⁻ (100).

HRMS (ESI): m/z C₂₂H₂₅N₄O₆S [M+H]⁺ berechnet 473,1495, gefunden: 473,1497.

HPLC: Retentionszeit: 47 min (Reinheit nicht bestimmbar, da vor Aufreinigung vermessen).

2-((4-((5-(Dimethylamino)naphthalen-1-yl)sulfonylamio)butyl)amino)-5-nitrobenzoesäure
Schl-27016 (104)



Das Produkt **104** wurde nach AAV 3d aus **163** (300 mg; 0,93 mmol), 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (115 mg; 0,62 mmol) und NEt₃ (0,22 mL; 1,56 mmol) dargestellt. Nach 4 h im Reaktor und Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit konz. NH₃/Toluol/Isopropanol (1:2:3) wurde **104** als gelbes Pulver (241 mg; 0,50 mmol; 80 %) erhalten.

Smp.: 100-108 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,33-1,56 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 2,66-2,87 (m, 8H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂), 2xCH₃); 3,05-3,18 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 6,71-6,77 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,16-7,27 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,51-7,63 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,88-7,97 (m, 1H, NH); 8,02-8,14 (m, 2H, *H_{ar}*); 8,24-8,32 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,36-8,46 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,58-8,67 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,76-8,91 (m, 1H, NH).

Anm.: OH ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 25,4; 26,6; 42,0; 45,1 (2C); 59,8; 111,3; 115,1; 119,1; 123,6; 127,8 (2C); 128,3; 128,6; 129,0; 129,1; 129,2; 129,4; 134,4; 136,1; 151,3; 154,6; 168,8.

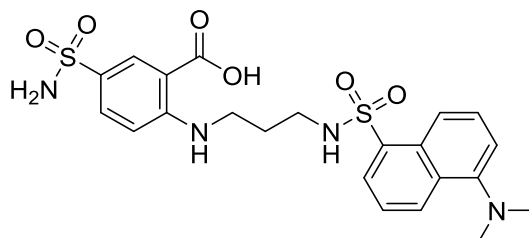
IR (ATR): ν = 3275 (w), 2930 (w), 1684 (w), 1588 (m), 1407 (w), 1304 (m), 1139 (m), 918 (w), 823 (m), 788 (m), 750 (m), 681 (m), 624 (m).

MS (EI): m/z (%) = 486 [M]⁺ (92), 302 (37), 235 (54), 171 (100).

HRMS (ESI): m/z C₂₃H₂₆N₄O₆S [M+H]⁺ berechnet: 487,1646, gefunden: 487,1664.

HPLC: Retentionszeit: 51 min (Reinheit: 100 %).

2-((3-((5-(Dimethylamino)naphthalen-1-yl)sulfonylamio)propyl)amino)-5-sulfamoylbenzoesäure
Schl-27232 (102)



C₂₂H₂₆N₄O₆S₂

M = 506,59 g/mol

Das Produkt **102** wurde nach AAV 3d aus **162** (231 mg; 0,75 mmol), 2-Fluor-5-sulfamoylbenzoesäure (110 mg; 0,50 mmol) und NEt₃ (0,17 mL; 1,25 mmol) dargestellt. Nach 9 h im Reaktor und Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit konz. NH₃/Toluol/Isoprop (1:2:3) wurde **102** als gelbes Pulver (110 mg; 0,22 mmol; 43 %) erhalten.

Smp.: 98-103°C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,54-1,65 (m, 2H; NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 2,82 (s, 6H, CH₃); 2,85-2,96 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 2,97-3,10 (m, 2H,

NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 6,41-6,49 (m, 1H, *H_{ar}*); 6,94 (s, 2H, NH₂); 7,21-7,28 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,52-7,63 (m, 3H, *H_{ar}*); 8,05-8,16 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,19-8,27 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,27-8,35 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,39-8,48 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,84 (s, 1H, NH).

Anm.: OH ist nicht zu sehen.

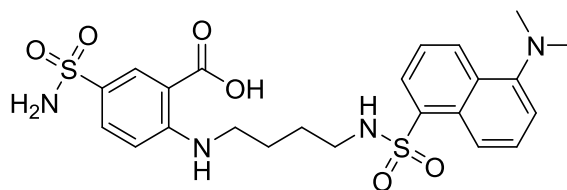
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 28,7; 45,0 (2C); 109,9; 115,0; 119,0; 123,5; 127,8; 128,2; 128,3; 128,4; 128,9; 129,0; 129,4; 130,1; 130,2; 135,9; 151,4; 152,2; 169,7.

Anm.: Zwei C-Signale werden durch das DMSO-Signal verdeckt.

IR (ATR): ν = 3250 (w), 2945 (w), 1670 (w), 1607 (w), 1574 (w), 1410 (w), 1309 (m), 1141 (m), 904 (w), 790 (m), 624 (m).

HRMS (ESI): m/z C₂₂H₂₇N₄O₆S₂ [M+H]⁺ berechnet: 507,1367, gefunden: 507,1380.

2-((4-((5-(Dimethylamino)naphthalen-1-yl)sulfonylamio)butyl)amino)-5-sulfamoylbenzoesäure
Schl-27233 (105)



C₂₃H₂₈N₄O₆S₂

M = 520,62 g/mol

Das Produkt **105** wurde nach AAV 3d aus **163** (241 mg; 0,75 mmol), 2-Fluor-5-sulfamoylbenzoesäure (110 mg; 0,50 mmol) und NEt₃ (0,17 mL; 1,25 mmol) dargestellt. Nach 7 h im Reaktor und Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit konz. NH₃/Toluol/Isopropanol (1:4:6) wurde **105** als gelbes Pulver (31 mg; 0,06 mmol; 12 %) erhalten.

Smp.: 181-187°C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,99-1,30 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 2,80 (s, 6H, CH₃); 3,03-3,16 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 3,71-3,82 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-S(O₂)); 6,92-7,06 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,05-7,18 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,19-7,32 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,32-7,50 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,89-7,99 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,11-8,25 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,49-8,60 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,85 (s, 1H, NH).

Anm.: OH ist nicht zu sehen.

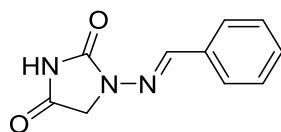
Anm.: Aufnahme eines auswertbaren ^{13}C -NMR auf Grund der geringen Ausbeute leider nicht möglich.

IR (ATR): $\nu = 3453$ (w), 2949 (w), 1592 (w), 1454 (m), 1394 (m), 1149 (m), 1100 (m), 1074 (m), 1021 (m), 939 (m), 885 (w), 784 (m), 645 (s).

MS (MALDI)*: m/z (%) = 520 $[\text{M}]^+$ (100).

1-(Benzylidenamino)imidazolidin-2,4-dion

Schl-27191 (114)



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$

$M = 203,20 \text{ g/mol}$

Das Produkt **114** wurde nach AAV 6b aus Benzaldehyd (1,4 mL; 1,32 mmol), 1-Amino-hydantoin·HCl (200 mg; 1,32 mmol) und EDDA (26 mg; 0,15 mmol) dargestellt und nach 1 h im Reaktor als weißer, kristalliner Feststoff (198 mg; 0,97 mmol; 57 %) erhalten.

Smp.: 253-256 °C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 4,36$ (s, 2H, CH_2); 7,36-7,53 (m, 3H, H_{ar}); 7,64-7,76 (m, 2H, H_{ar}); 7,76-7,86 (m, 1H, CH); 11,23 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 48,9$; 126,9 (2C); 128,9 (2C); 129,8; 134,3; 143,0; 153,5; 169,1.

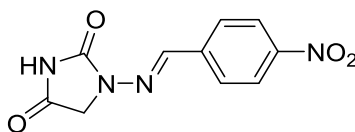
IR (ATR): $\nu = 3158$ (w), 3079 (w), 1709 (m), 1438 (m), 1366 (m), 1242 (m), 1204 (m), 1124 (m), 890 (m), 767 (m), 746 (m), 693 (m), 670 (m), 610 (m).

MS (EI): m/z (%) = 203 $[\text{M}]^+$ (100), 131 (63), 104 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2]^+$ (58), 100 (42).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 203,0695, gefunden: 203,0678.

1-((4-Nitrobenzyliden)amino)imidazolidin-2,4-dion

Schl-27192 (116)



$C_{10}H_8N_4O_4$

$M = 248,19 \text{ g/mol}$

Das Produkt **116** wurde nach AAV 6b aus 4-Nitrobenzaldehyd (258 mg; 1,71 mmol), 1-Aminohydantoin·HCl (259 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1 h im Reaktor als hellgelber, kristalliner Feststoff (370 mg; 1,49 mmol; 87 %) erhalten.

Smp.: 304 °C unter Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 4,39$ (s, 2H, CH_2); 7,84-8,06 (m, 3H, CH , H_{ar}); 8,16-8,38 (m, 2H, H_{ar}); 11,38 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 49,1$; 124,2 (2C); 127,7 (2C); 140,6; 140,7; 147,6; 153,4; 168,9.

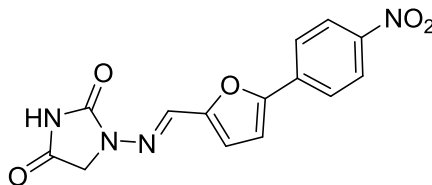
IR (ATR): $\nu = 3180$ (w), 3060 (w), 1705 (m), 1505 (m), 1440 (m), 1340 (m), 1249 (m), 1201 (m), 1128 (m), 1106 (m), 935 (m), 856 (m), 742 (m), 692 (s), 603 (m).

MS (EI): m/z (%) = 248 $[\text{M}]^+$ (45), 176 (37), 100 (100), 89 (52).

HRMS (EI): m/z $C_{10}H_8N_4O_4$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 248,0546, gefunden: 248,0536.

1-(((5-(4-Nitrophenyl)furan-2-yl)methyliden)amino)imidazolidin-2,4-dion

Schl-27194 (23) Dantrolen



$C_{14}H_{10}N_4O_5$

$M = 314,25 \text{ g/mol}$

Das Produkt **23** wurde nach AAV 6b aus 5-(4-Nitrophenyl)furfural (371 mg; 1,71 mmol), 1-Aminohydantoin ·HCl (259 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1,5 h im Reaktor als oranges, kristallines Pulver (532 mg; 1,69 mmol; 99 %) erhalten.

Smp.: 284 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4,36 (s, 2H, *CH*₂); 6,99-7,09 (m, 1H, *C*_{sp2}*H*); 7,39-7,50 (m, 1H, *C*_{sp2}*H*); 7,73-7,82 (m, 1H, *C*_{sp2}*H*); 7,96-8,07 (m, 2H, *H*_{ar}); 8,27-8,37 (m, 2H, *H*_{ar}); 11,31 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 50,0; 112,4; 115,5; 124,5 (4C); 132,6; 135,2; 146,3; 151,1; 152,1; 153,2; 168,8.

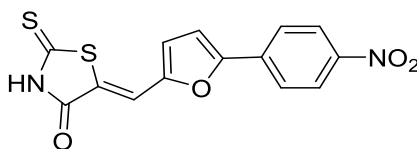
IR (ATR): ν = 3628 (w), 3114 (w), 2932 (w), 1714 (m), 1331 (m), 1227 (m), 1110 (m), 1037 (m), 1021 (m), 918 (m), 855 (m), 809 (m), 754 (m), 739 (m), 689 (m), 600 (m).

MS (EI): *m/z* (%) = 314 [*M*]⁺ (100), 214 (30).

HRMS (EI): *m/z* C₁₄H₁₀N₄O₅ [*M*]⁺ berechnet: 314,0651, gefunden: 314,0642.

(*Z*)-5-((5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl)methyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on

Schl-27109 (112)



C₁₄H₇N₂O₄S₂

M = 332,35 g/mol

Das Produkt **112** wurde nach AAV 6a aus 5-(4-Nitrophenyl)furfural (275 mg; 1,27 mmol), Rhodanin (169 mg; 1,27 mmol) und EDDA (25 mg; 0,14 mmol) dargestellt und nach 10 h Reaktionszeit als oranges, kristallines Pulver (350 mg; 1,05 mmol; 83 %) erhalten.

Smp.: 350 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,32-7,37 (m, 1H, *C*_{sp2}*H*); 7,50-7,52 (m, 1H, *C*_{sp2}*H*); 7,56-7,60 (m, 1H, *C*_{sp2}*H*); 8,01-8,07 (m, 2H, *H*_{ar}); 8,37-8,42 (m, 2H, *H*_{ar}).

Anm.: NH ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 113,7; 116,4; 121,9; 124,5; 124,7 (2C); 125,0 (2C); 134,3; 146,8; 150,9; 154,9; 169,5; 196,4.

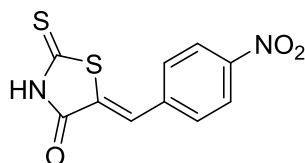
IR (ATR): ν = 3026 (w), 2842 (w), 1680 (m), 1595 (m), 1508 (m), 1435 (m), 1329 (s), 1213 (s), 1196 (s), 1108 (m), 1074 (m), 1063 (m), 852 (m), 797 (m), 751 (m), 671 (m), 573 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 331 $[M-H]^-$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{14}H_7N_2O_4S_2$ $[M]^+$ berechnet: 330,9847, gefunden: 330,9775.

(Z)-5-(4-Nitrobenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-on

Schl-27207 (117)



$C_{10}H_6N_2O_3S_2$

$M = 266,30 \text{ g/mol}$

Das Produkt **117** wurde nach AAV 6b aus 4-Nitrobenzaldehyd (258 mg; 1,71 mmol), Rhodanin (259 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 3 h im Reaktor als oranges, kristallines Pulver (259 mg; 0,97 mmol; 57 %) erhalten.

Smp.: 268-270 °C.

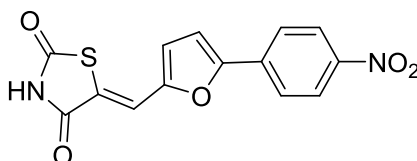
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,68-7,77 (m, 1H, C=CH); 7,80-7,92 (m, 2H, H_{ar}); 8,26-8,40 (m, 2H, H_{ar}); 13,99 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 124,3 (2C); 128,5; 129,9; 131,3 (2C); 139,2; 147,5; 169,2; 195,2.

IR (ATR): ν = 3273 (w), 3047 (w), 2853 (w), 1714 (m), 1343 (m), 1286 (m), 1235 (m), 1184 (m), 1062 (m), 1002 (m), 846 (m), 754 (m), 683 (m).

MS (EI): m/z (%) = 266 $[M]^+$ (75), 179 $[M-C_2HNOS]^+$ (100), 89 (48).

HRMS (EI): m/z $C_{10}H_6N_2O_3S_2$ $[M]^+$ berechnet: 265,9820, gefunden: 265,9830.

(Z)-5-((5-(4-Nitrophenyl)furan-2-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27111 (113)** $C_{14}H_8N_2O_5S$

M = 316,29 g/mol

Das Produkt **113** wurde nach AAV 6a aus 5-(4-Nitrophenyl)furfural (300 mg; 1,38 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (162 mg; 1,74 mmol) und EDDA (28 mg; 0,16 mmol) dargestellt und nach 3,5 h Reaktionszeit als oranges, kristallines Pulver (397 mg; 1,26 mmol; 91 %) erhalten.

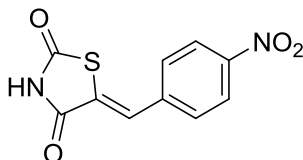
Smp.: 191-192 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,55-7,60 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 7,68-7,73 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 7,97-8,39 (m, 5H, $C_{sp^2}H$); 9,69 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 112,1 (2C); 124,5 (2C); 124,7; 124,7; 124,9; 125,9; 134,3; 147,4; 152,7; 155,5; 178,5 (2C).

MS (ESI): m/z (%) = 315 [M-H]⁻ (100).

HRMS (EI)*: m/z [M]⁺ berechnet: 316,0154, gefunden: 316,0154.

(Z)-5-(4-Nitrobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27160 (118)** $C_{10}H_6N_2O_4S$

M = 250,23 g/mol

4-Nitrobenzaldehyd (5,800 g; 38,38 mmol; 1,0 äq), Thiazolidin-2,4-dion (4,495 g; 38,38 mmol; 1,0 äq) und EDDA (1,535 g; 8,71 mmol) wurden in MeOH gelöst und 21 d zum Sieden erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit MeOH gewaschen

und aus EtOH umkristallisiert. Das Produkt **118** wurde als gelbes, kristallines Pulver (4,932 g, 19,71 mmol, 51 %) erhalten.

Smp.: 265-267 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,76-7,92 (m, 3H, C=CH, *H*_{ar}); 8,24-8,39 (m, 2H, *H*_{ar}); 12,74 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 124,32 (2C); 128,3; 129,0; 131,0 (2C); 139,5; 147,5; 167,3; 167,6.

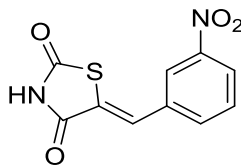
IR (ATR): ν = 3198 (w), 1753 (m), 1713 (m), 1675 (s), 1610 (m), 1595 (m), 1533 (m), 1349 (s), 1315 (m), 1285 (m), 1150 (m), 1078 (m), 1011 (m), 848 (m), 756 (m), 687 (s), 671 (m), 629 (m), 609 (m).

MS (EI): m/z (%) = 250 [M]⁺ (55), 179 [M -C₂HNO₂]⁺ (100), 149 (38), 89 (37).

HRMS (EI): m/z C₁₀H₆N₂O₄S [M]⁺ berechnet: 250,0048, gefunden: 250,0050.

(Z)-5-(3-Nitrobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27161 (125)



C₁₀H₆N₂O₄S

M = 250,23 g/mol

Das Produkt **125** wurde nach AAV 6b aus 3-Nitrobenzaldehyd (258 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1 h im Reaktor als gelber, kristalliner Feststoff (148 mg; 0,59 mmol; 35 %) erhalten.

Smp.: 205-207 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,77-7,86 (m, 1H, *H*_{ar}); 7,90-7,97 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,97-8,05 (m, 1H, *H*_{ar}); 8,24-8,32 (m, 1H, *H*_{ar}); 8,40-8,46 (m, 1H, C_{sp2}H); 12,75 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 124,4; 124,5; 126,7; 129,4; 130,9; 134,8; 135,5; 148,3; 167,1; 167,4.

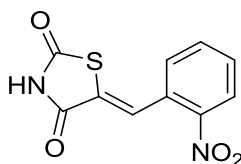
IR (ATR): ν = 3022 (w), 2762 (w), 1687 (m), 1604 (m), 1528 (m), 1354 (m), 1326 (m), 1291 (m), 1151 (m), 1020 (w), 925 (m), 828 (w), 804 (m), 742 (m), 668 (s).

MS (EI): m/z (%) = 250 $[M]^+$ (39), 179 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100), 89 (34).

HRMS (EI): m/z $C_{10}H_6N_2O_4S$ $[M]^+$ berechnet: 250,0048, gefunden: 250,0045.

(Z)-5-(2-Nitrobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27162 (127)



$C_{10}H_6N_2O_4S$

$M = 250,23$ g/mol

Das Produkt **127** wurde nach AAV 6b aus 2-Nitrobenzaldehyd (258 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 3 h im Reaktor als oranger, kristalliner Feststoff (79 mg; 0,32 mmol; 18 %) erhalten.

Smp.: 192-193 °C.

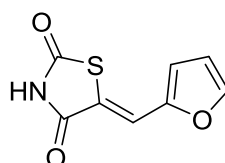
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,64-7,77 (m, 2H, H_{ar}); 7,82-7,93 (m, 1H, H_{ar}); 7,95-8,05 (m, 1H, C=CH); 8,15-8,24 (m, 1H, H_{ar}); 12,74 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 125,5; 128,2; 128,6; 129,0; 129,3; 131,1; 134,6; 147,9; 166,7; 167,7.

IR (ATR): ν = 3052 (w), 2768 (w), 1738 (m), 1713 (m), 1679 (m), 1610 (m), 1518 (m), 1347 (m), 1316 (m), 1294 (m), 1215 (m), 1163 (m), 1010 (m), 870 (w), 839 (w), 785 (m), 752 (s), 690 (s), 632 (s), 610 (s).

MS (EI): m/z (%) = 250 $[M]^+$ (100), 204 $[M-NO_2]^+$ (90), 179 $[M-C_2HNO_2]^+$ (48), 135 $[M-C_3HNO_2S]^+$ (30).

HRMS (EI): m/z $C_{10}H_6N_2O_4S$ $[M]^+$ berechnet: 250,0048, gefunden: 250,0034.

(Z)-5-(Furan-2-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27163 (119)** $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$ $M = 195,20 \text{ g/mol}$

Das Produkt **119** wurde nach AAV 6a aus Furfural (0,14 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 8 h Reaktionszeit als beiges Pulver (92 mg; 0,47 mmol; 28 %) erhalten.

Smp.: 237 °C unter Zersetzung.

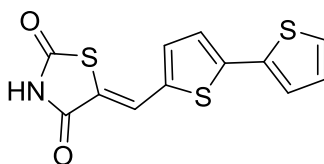
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 6,67\text{--}6,79$ (m, 1H, $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$); 7,02–7,13 (m, 1H, $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$); 7,54–7,65 (m, 1H, $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$); 7,96–8,09 (m, 1H, $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$); 12,45 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 113,6$; 118,5; 118,7; 120,4; 147,6; 149,3; 167,1; 168,7.

IR (ATR): $\nu = 3129$ (w), 3009 (w), 2797 (w), 1680 (s), 1609 (m), 1544 (m), 1339 (m), 1302 (m), 1219 (m), 1167 (m), 1149 (m), 1020 (m), 929 (w), 886 (w), 825 (m), 754 (s), 683 (s).

MS (EI): m/z (%) = 195 $[\text{M}]^+$ (44), 124 $[\text{M}-\text{C}_2\text{HNO}_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 194,9990, gefunden: 195,0001.

(Z)-5-([2,2'-Bithiophen]-5-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27165 (137)** $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}_3$ $M = 293,38 \text{ g/mol}$

Das Produkt **137** wurde nach AAV 6a aus [2,2'-Bithiophen]-5-carbaldehyd (332 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 10 h Reaktionszeit als ockerfarbenes Pulver (50 mg; 0,17 mmol; 10 %) erhalten.

Smp.: 180-185 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 6,95-8,57 (m, 6H, C_{sp2}H).

Anm.: NH ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 124,2; 125,2; 126,6; 128,6; 132,4; 136,2; 139,3; 139,3; 140,8; 155,6; 167,3; 168,1.

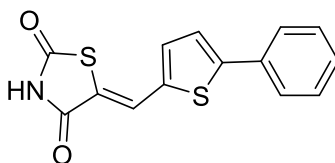
IR (ATR): ν = 3066 (w), 2834 (w), 1671 (m), 1622 (m), 1591 (m), 1446 (m), 1313 (w), 1232 (m), 1146 (w), 1058 (m), 1024 (m), 950 (w), 840 (m), 795 (s), 696 (s).

MS (EI): m/z (%) = 293 [M]⁺ (56), 222 [M-C₂HNO₂]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z C₁₂H₇NO₂S₃ [M]⁺ berechnet: 292,9639, gefunden: 292,9653.

(Z)-5-((5-Phenylthiophen-2-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27166 (143)



C₁₄H₉NO₂S₂

M = 287,36

Das Produkt **143** wurde nach AAV 6a aus 5-Phenylthiophen-2-carbaldehyd (240 mg; 1,27 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (150 mg; 1,27 mmol) und EDDA (25 mg; 0,14 mmol) dargestellt und nach 4 h Reaktionszeit als gelbes Pulver (66 mg; 0,23 mmol; 14 %) erhalten.

Smp.: 195-207 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,29-8,61 (m, 8H, C_{sp2}H).

Anm.: NH ist nicht zu sehen.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 123,3; 125,7 (2C); 126,3; 129,2; 129,4 (2C); 132,8; 135,2; 137,3; 149,0; 155,8; 167,0; 168,4.

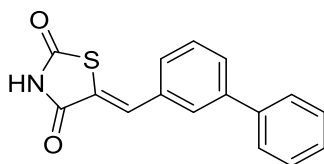
IR (ATR): ν = 3125 (w), 3020 (w), 2799 (w), 1740 (m), 1683 (s), 1626 (m), 1584 (m), 1337 (m), 1185 (m), 1022 (w), 948 (w), 798 (m), 750 (s), 687 (m), 671 (s).

MS (EI): m/z (%) = 287 $[M]^+$ (48), 216 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{14}H_9NO_2S_2$ $[M]^+$ berechnet: 287,0075, gefunden: 287,0066.

(Z)-5-([1,1'-Biphenyl]-3-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27168 (147)



$C_{16}H_{11}NO_2S$

$M = 281,33$

Das Produkt **147** wurde nach AAV 6a aus Biphenyl-3-carbaldehyd (0,28 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 8 h Reaktionszeit als hellgelbes Pulver (240 mg; 0,85 mmol; 50 %) erhalten.

Smp.: 195-200 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,30-8,25 (m, 10H, $C_{sp^2}H$).

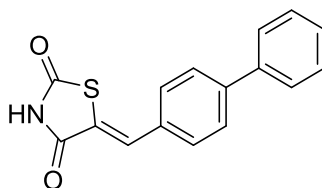
Anm.: NH ist nicht zu sehen.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 125,5; 126,7; 126,8 (2C); 128,0; 128,4; 128,5; 129,1 (2C); 129,9; 130,7; 134,1; 139,2; 141,0; 168,7; 169,1.

IR (ATR): ν = 3104 (w), 3017 (w), 2872 (w), 1741 (w), 1683 (m), 1595 (m), 1477 (w), 1336 (m), 1285 (m), 1144 (w), 1017 (w), 815 (m), 759 (s), 678 (s), 604 (m).

MS (EI): m/z (%) = 281 $[M]^+$ (50), 210 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100), 165 (32).

HRMS (EI): m/z $C_{16}H_{11}NO_2S$ $[M]^+$ berechnet: 281,0511, gefunden: 281,0502.

(Z)-5-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27169 (146)** $C_{16}H_{11}NO_2S$ $M = 281,33$

Das Produkt **146** wurde nach AAV 6a aus Biphenyl-4-carbaldehyd (311 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 8 h Reaktionszeit als hellgelbes Pulver (200 mg; 0,71 mmol; 42 %) erhalten.

Smp.: 204-206 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,29$ -8,06 (m, 10H, $C_{sp^2}H$).

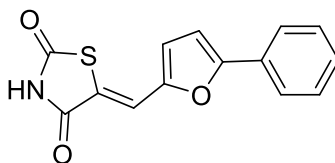
Anm.: NH ist nicht zu sehen.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 125,1$; 126,8 (2C); 127,4 (2C); 128,2; 129,1 (2C); 130,1; 130,6 (2C); 132,5; 138,9; 141,5; 168,9; 169,4.

IR (ATR): $\nu = 3122$ (w), 3033 (w), 2780 (w), 1744 (m), 1689 (s), 1615 (m), 1332 (m), 1165 (m), 1024 (w), 907 (w), 831 (m), 765 (m), 686 (s), 639 (m).

MS (EI): m/z (%) = 281 $[M]^+$ (50), 210 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{16}H_{11}NO_2S$ $[M]^+$ berechnet: 281,0511, gefunden: 281,0508.

(Z)-5-((5-Phenylfuran-2-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27170 (142)** $C_{14}H_9NO_3S$ $M = 271,29$ g/mol

Das Produkt **142** wurde nach AAV 6a aus 5-Phenylfuran-2-carbaldehyd (294 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol)

dargestellt und nach 4 h Reaktionszeit als oranges Pulver (232 mg; 0,86 mmol; 50 %) erhalten.

Smp.: 268-270 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,16-7,30 (m, 2H, C_{sp2}H); 7,35-7,44 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,46-7,56 (m, 2H, C_{sp2}H); 7,57-7,67 (m, 1H, C=CH); 7,75-7,85 (m, 2H, C_{sp2}H); 12,43 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 109,5; 117,9; 120,1; 121,0; 124,2 (2C); 128,8; 128,9; 129,2 (2C); 148,8; 156,8; 167,0; 168,7.

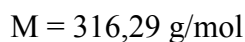
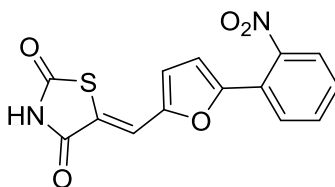
IR (ATR): ν = 3126 (w), 3023 (w), 2757 (w), 1732 (m), 1673 (m), 1609 (m), 1551 (m), 1323 (m), 1283 (m), 1252 (m), 1147 (m), 1045 (m), 803 (m), 765 (s), 679 (m), 648 (m), 606 (m).

MS (EI): m/z (%) = 271 [M]⁺ (92), 200 [M-C₂HNO₂]⁺ (100), 171 (31), 72 (32), 59 (41).

HRMS (EI): m/z C₁₄H₉NO₃S [M]⁺ berechnet: 271,0303, gefunden: 271,0311.

(Z)-5-((5-(2-Nitrophenyl)furan-2-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27171 (140)



Das Produkt **140** wurde nach AAV 6a aus 5-(2-Nitrophenyl)furfural (371 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 6 h Reaktionszeit als oranges Pulver (141 mg; 0,45 mmol; 26 %) erhalten.

Smp.: 223 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,16-7,28 (m, 2H, C_{sp2}H); 7,58-7,63 (m, 1H, C=CH); 7,64-7,70 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,77-7,85 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,90-7,96 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,96-8,04 (m, 1H, C_{sp2}H); 12,48 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 113,3; 117,4; 120,4; 121,9; 121,9; 124,6; 129,5; 130,3; 133,0; 147,0; 150,5; 151,8; 167,1; 168,6.

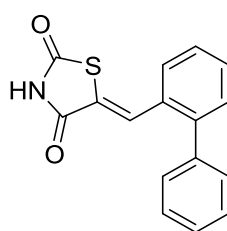
IR (ATR): ν = 3130 (w), 3044 (w), 2760 (w), 1734 (m), 1678 (m), 1609 (m), 1521 (s), 1368 (m), 1333 (m), 1247 (m), 1147 (m), 1039 (m), 795 (m), 774 (m), 747 (m), 683 (s), 608 (s).

MS (EI): m/z (%) = 316 $[M]^+$ (54), 256 (41), 201 $[M-C_3HNO_2S]^+$ (48), 188 $[M-C_4H_2NO_2S]^+$ (54), 173 (100), 116 (52), 85 (31).

HRMS (EI): m/z $C_{14}H_8N_2O_5S$ $[M]^+$ berechnet: 316,0154, gefunden: 316,0164.

(Z)-5-([1,1'-Biphenyl]-2-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27173 (148)



$C_{16}H_{11}NO_2S$

$M = 281,33$ g/mol

Das Produkt **148** wurde nach AAV 6a aus Biphenyl-2-carbaldehyd (0,28 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 8 h Reaktionszeit als hellgelber, watteartiger Feststoff (68 mg; 0,24 mmol; 14 %) erhalten.

Smp.: 210-213 °C.

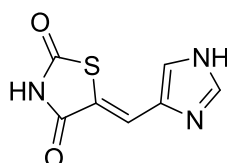
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,28-7,39 (m, 2H, $C_{sp^2}H$); 7,41-7,67 (m, 8H, $C_{sp^2}H$); 12,57 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 125,0; 127,6; 128,0; 128,2; 128,6 (2C); 129,7 (2C); 130,4; 130,5; 130,8; 130,9; 139,2; 143,3; 167,1; 168,1.

IR (ATR): ν = 3144 (w), 3023 (w), 1762 (m), 1691 (m), 1604 (m), 1335 (m), 1144 (m), 1023 (w), 913 (w), 762 (m), 728 (m), 699 (s), 679 (s), 637 (m), 605 (m).

MS (EI): m/z (%) = 281 $[M]^+$ (100), 210 $[M-C_2HNO_2]^+$ (68), 165 (74), 121 (30).

HRMS (EI): m/z $C_{16}H_{11}NO_2S$ $[M]^+$ berechnet: 281,0511, gefunden: 281,0508.

(Z)-5-((1H-Imidazol-4-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27174 (121)** $C_7H_5N_3O_2S$ $M = 195,20 \text{ g/mol}$

Das Produkt **121** wurde nach AAV 6a aus 1*H*-Imidazol-4-carbaldehyd (164 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 8 h Reaktionszeit als apricotfarbenes Pulver (247 mg; 1,27 mmol; 74 %) erhalten.

Smp.: 307 °C unter Zersetzung.

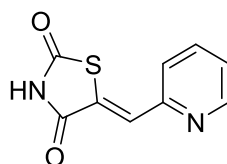
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,63-7,69 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,72-7,78 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,87-7,94 (m, 1H, C_{sp2}H); 12,11 (s, 1H, NH); 12,63 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 119,1; 123,4; 124,2; 135,5; 138,0; 167,7; 171,2.

IR (ATR): ν = 3376 (w), 3156 (w), 2529 (w), 1679 (m), 1612 (m), 1412 (m), 1340 (m), 1296 (m), 1209 (m), 1100 (m), 987 (m), 925 (m), 738 (m), 685 (m), 604 (s).

MS (EI): m/z (%) = 195 [M]⁺ (46), 124 [M-C₂HNO₂]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z C₇H₅N₃O₂S [M]⁺ berechnet: 195,0102, gefunden: 195,0118.

(Z)-5-(Pyridin-2-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27175 (128)** $C_9H_6N_2O_2S$ $M = 206,22 \text{ g/mol}$

Das Produkt **128** wurde nach AAV 6a aus Pyridin-2-carbaldehyd (0,16 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 21 d Reaktionszeit als beiges Pulver (15 mg; 0,07 mmol; 4 %) erhalten.

Smp.: 238 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,38-7,45 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,79-7,88 (m, 2H, C_{sp2}H); 7,89-7,97 (m, 1H, C_{sp2}H); 8,72-8,78 (m, 1H, C_{sp2}H); 12,41 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 124,0; 127,8; 127,8; 128,1; 137,6; 149,4; 151,3; 167,5; 172,1.

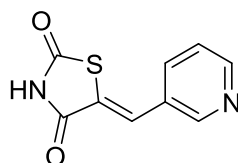
IR (ATR): ν = 3118 (w), 3045 (w), 2779 (w), 1740 (m), 1678 (m), 1616 (m), 1582 (m), 1431 (m), 1339 (m), 1301 (m), 1167 (m), 1097 (m), 1018 (m), 910 (m), 798 (m), 778 (m), 703 (m), 609 (m).

MS (EI): m/z (%) = 206 [M]⁺ (30), 135 [M-C₂HNO₂]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z C₉H₆N₂O₂S [M]⁺ berechnet: 206,0150, gefunden: 206,0142.

(*Z*)-5-(Pyridin-3-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27176 (126)



C₉H₆N₂O₂S

M = 206,22 g/mol

Das Produkt **126** wurde nach AAV 6a aus Pyridin-3-carbaldehyd (0,16 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 21 d Reaktionszeit als hellgelbes Pulver (269 mg; 1,30 mmol; 76 %) erhalten.

Smp.: 288 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,51-7,59 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,80-7,84 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,91-7,98 (m, 1H, C_{sp2}H); 8,58-8,65 (m, 1H, C_{sp2}H); 8,79-8,85 (m, 1H, C_{sp2}H); 12,70 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 124,2; 125,9; 128,4; 129,2; 136,0; 150,6; 151,4; 167,1; 167,6.

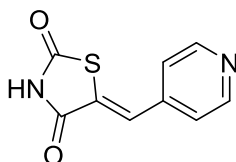
IR (ATR): ν = 2315 (w), 1706 (m), 1300 (m), 1172 (m), 1008 (m), 955 (w), 808 (m), 681 (s), 634 (m), 603 (m).

MS (EI): m/z (%) = 206 $[M]^+$ (75), 135 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_9H_6N_2O_2S$ $[M]^+$ berechnet: 206,0150, gefunden: 206,160.

(Z)-5-(Pyridin-4-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27177 (124)



$C_9H_6N_2O_2S$

$M = 206,22 \text{ g/mol}$

Das Produkt **124** wurde nach AAV 6a aus Pyridin-4-carbaldehyd (0,16 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 21 d Reaktionszeit als gelbes Pulver (33 mg; 0,16 mmol; 9 %) erhalten.

Smp.: 305 °C unter Zersetzung.

1H -NMR (400 MHz, TFA- d_1) δ = 8,03-8,12 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 8,13-8,25 (m, 2H, $C_{sp^2}H$); 8,84-8,98 (m, 2H, $C_{sp^2}H$).

Anm.: NH wird durch das TFA-Signal verdeckt (Austausch acider Protonen gegen Deuterium).

^{13}C -NMR (100 MHz, TFA- d_1) δ = 129,3 (2C); 129,7; 137,0; 144,1 (2C); 153,8; 169,4; 170,2.

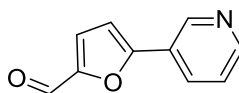
IR (ATR): ν = 3026 (w), 2321 (w), 1692 (m), 1601 (m), 1301 (m), 1171 (m), 1070 (w), 1013 (m), 916 (m), 864 (w), 819 (m), 744 (m), 685 (m), 655 (m), 602 (m), 532 (s).

MS (EI): m/z (%) = 206 $[M]^+$ (47), 135 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_9H_6N_2O_2S$ $[M]^+$ berechnet: 206,0150, gefunden: 206,0128.

5-(Pyridin-3-yl)furan-2-carbaldehyd

Schl-27179 (164)



$C_{10}H_7NO_2$

$M = 173,17 \text{ g/mol}$

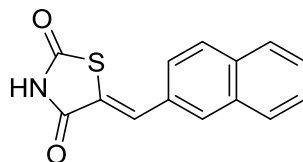
Zu 5-Bromfuran-2-carbaldehyd (227 mg; 1,30 mmol) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (35 mg; 0,03 mmol) in 2 mL Dimethoxyethan und 2 M Na₂CO₃-Lösung (1,3 mL; 2,6 mmol) gegeben und 5 min gerührt. Es wurde Pyridin-3-boronsäure (200 mg; 1,63 mmol) in 2 mL EtOH zugegeben und 1 h im Mikrowellenreaktor bei 90 °C/40 W erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite ® filtriert, mit DCM gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (1:1) gereinigt und das Produkt **164** wurde als hellbraunes Pulver (110 mg; 0,64 mmol; 49 %) erhalten.^[58]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,41-7,45 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,51-7,57 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,66-7,71 (m, 1H, C_{sp2}H); 8,19-8,26 (m, 1H, C_{sp2}H); 8,59-8,65 (m, 1H, C_{sp2}H); 9,06-9,11 (m, 1H, C_{sp2}H); 9,65 (s, 1H, C(O)H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 110,0; 124,1; 124,8; 125,0; 132,2; 146,1; 150,2; 152,2; 155,5; 178,1.

(Z)-5-(Naphthalen-2-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27180 (154)



C₁₄H₉NO₂S

M = 255,29 g/mol

Das Produkt **154** wurde nach AAV 6a aus Naphthalen-2-carbaldehyd (267 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 3 d Reaktionszeit als hellgelber, kristalliner Feststoff (131 mg; 0,51 mmol; 30 %) erhalten.

Smp.: 232-237 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,50-7,76 (m, 3H, C_{sp2}H); 7,82-8,20 (m, 5H, C_{sp2}H); 12,55 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 126,1; 127,1; 127,7; 127,9; 128,7; 128,9; 130,6; 130,8; 130,9; 130,9; 132,8; 133,2; 168,7; 169,0.

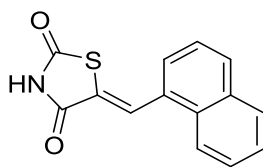
IR (ATR): $\nu = 3121$ (w), 3005 (w), 2871 (w), 1684 (m), 1593 (m), 1338 (m), 1160 (m), 918 (m), 861 (m), 832 (m), 807 (m), 743 (m), 679 (m), 613 (m), 474 (s).

MS (EI): m/z (%) = 255 $[M]^+$ (21), 183 (72), 155 (44), 141 (100).

HRMS (EI): m/z $C_{14}H_9NO_2S$ $[M]^+$ berechnet: 255,0354, gefunden: 255,0339.

(Z)-5-(Naphthalen-1-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27181 (155)



$C_{14}H_9NO_2S$

$M = 255,29$ g/mol

Das Produkt **155** wurde nach AAV 6a aus 1-Naphthaldehyd (267 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 3 d Reaktionszeit als gelber, kristalliner Feststoff (195 mg; 0,76 mmol; 45 %) erhalten.

Smp.: 203-205 °C.

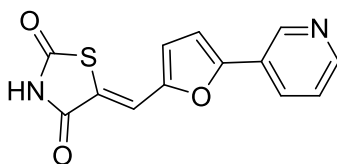
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,56$ -7,73 (m, 4H, $C_{sp^2}H$); 7,96-8,16 (m, 3H, $C_{sp^2}H$); 8,38-8,45 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 12,67 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 123,4$; 125,6; 126,4; 126,9; 127,1; 127,5; 128,6; 128,9; 130,3; 130,8; 131,0; 133,3; 167,0; 168,2.

IR (ATR): $\nu = 3113$ (w), 2998 (w), 2765 (w), 1682 (m), 1592 (m), 1567 (m), 1350 (m), 1240 (m), 1144 (m), 1020 (w), 800 (m), 772 (m), 733 (m), 675 (m), 639 (m), 606 (m).

MS (EI): m/z (%) = 255 $[M]^+$ (50), 184 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100), 112 (32), 72 (48), 59 (63).

HRMS (EI): m/z $C_{14}H_9NO_2S$ $[M]^+$ berechnet: 255,0354, gefunden: 255,0352.

(Z)-5-((5-(Pyridin-3-yl)furan-2-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27183 (141)** $C_{13}H_8N_2O_3S$ $M = 272,28 \text{ g/mol}$

Das Produkt **141** wurde nach AAV 6b aus 5-(Pyridin-3-yl)furan-2-carbaldehyd (98 mg; 0,57 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (66 mg; 0,57 mmol) und EDDA (11 mg; 0,06 mmol) dargestellt und nach 2,5 h im Reaktor als ockerfarbenes Pulver (116 mg; 0,43 mmol; 75 %) erhalten.

Smp.: 338 °C unter Zersetzung.

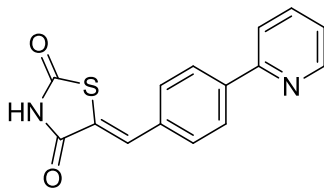
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,16\text{--}7,28$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 7,32-7,45 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 7,45-7,58 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 7,58-7,69 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 8,05-8,19 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 8,48-8,61 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 8,96-9,07 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 12,48 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 110,9$; 117,7; 120,8; 121,1; 124,3; 125,0; 131,2; 145,4; 149,4; 149,6; 154,0; 167,1; 168,7.

IR (ATR): $\nu = 3044$ (w), 2327 (w), 1688 (m), 1614 (m), 1279 (m), 1168 (m), 1042 (m), 967 (w), 916 (w), 790 (m), 681 (m), 605 (m), 555 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 545 $[2M+H]^+$, 273 $[M+H]^+$ (25).

HRMS (ESI): m/z $C_{13}H_8N_2O_3S$ $[M+H]^+$ berechnet: 273,0328, gefunden: 273,0335.

(Z)-5-(4-(Pyridin-2-yl)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27184 (150)** $C_{15}H_{10}N_2O_2S$ $M = 282,32 \text{ g/mol}$

Das Produkt **150** wurde nach AAV 6a aus 4-(Pyridin-2-yl)benzaldehyd (313 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 4,5 h Reaktionszeit als hellgelbes Pulver (250 mg; 0,89 mmol; 52 %) erhalten.

Smp.: 253 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,29-7,47 (m, 1H, C_{sp2}H); 7,59-8,35 (m, 7H, C_{sp2}H); 8,61-8,76 (m, 1H, C_{sp2}H); 12,56 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 120,7; 123,2; 127,2 (2C); 130,3; 130,4 (2C); 133,9; 137,4 (2C); 139,9; 149,8; 154,8; 168,5; 168,8.

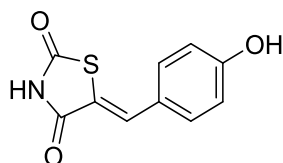
IR (ATR): ν = 3118 (w), 3002 (w), 2787 (w), 1676 (m), 1584 (m), 1325 (m), 1291 (m), 1223 (w), 1153 (m), 1016 (w), 903 (w), 835 (w), 780 (s), 691 (m), 642 (m), 607 (m).

MS (EI): m/z (%) = 282 [M]⁺ (9), 223 (100), 208 (87).

HRMS (EI): m/z C₁₅H₁₀N₂O₂S [M]⁺ berechnet: 282,0463, gefunden: 282,0454.

(Z)-5-(4-Hydroxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27185 (129)



C₁₀H₇NO₃S

M = 221,23 g/mol

Das Produkt **129** wurde nach AAV 6a aus 4-Hydroxybenzaldehyd (209 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 3 h Reaktionszeit als gelbes Pulver (155 mg; 0,70 mmol; 41 %) erhalten.

Smp.: 304-306 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,82-6,98 (m, 2H, H_{ar}); 7,35-7,51 (m, 2H, H_{ar}); 7,61-7,73 (m, 1H, C=CH); 10,28 (s, 1H, OH); 12,42 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 116,4 (2C); 119,0; 124,0; 132,3; 132,5 (2C); 159,9; 167,6; 168,1.

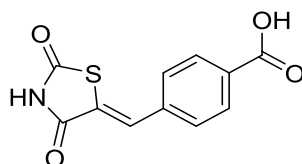
IR (ATR): ν = 3404 (w), 2995 (w), 2790 (w), 1674 (m), 1572 (m), 1510 (m), 1339 (w), 1279 (m), 1212 (m), 1154 (m), 1024 (w), 900 (w), 823 (m), 740 (w), 695 (m), 613 (s).

MS (EI): m/z (%) = 221 [M]⁺ (80), 150 [M-C₂HNO₂]⁺ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{10}H_7NO_3S$ $[M]^+$ berechnet: 221,0147, gefunden: 221,0146.

(Z)-4-((2,4-Dioxothiazolidin-5-yliden)methyl)benzoesäure

Schl-27186 (135)



$C_{11}H_7NO_4S$

$M = 249,24$ g/mol

Das Produkt **135** wurde nach AAV 6b aus 4-Formylbenzoesäure (256 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1 h im Reaktor als hellgelbes Pulver (247 mg; 0,99 mmol; 58 %) erhalten.

Smp.: 353 °C unter Zersetzung.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,59$ -7,71 (m, 2H, H_{ar}); 7,71-7,79 (m, 1H, C=CH); 7,94-8,06 (m, 2H, H_{ar}); 12,07 (s, 2H, NH, C(O)OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 127,5$; 129,3; 129,9 (2C); 130,0 (2C); 131,6; 137,4; 166,7; 168,6; 169,1.

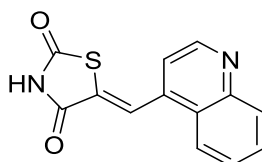
IR (ATR): $\nu = 3050$ (w), 2764 (w), 1722 (m), 1676 (m), 1614 (m), 1323 (m), 1288 (m), 1163 (m), 1010 (w), 908 (m), 853 (w), 773 (m), 688 (m), 659 (m), 610 (m).

MS (EI): m/z (%) = 249 $[M]^+$ (40), 178 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{11}H_7NO_4S$ $[M]^+$ berechnet: 249,0096, gefunden: 249,0101.

(Z)-5-(Chinolin-4-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27187 (153)



$C_{13}H_8N_2O_2S$

$M = 256,28$ g/mol

Das Produkt **153** wurde nach AAV 6b aus Chinolin-4-carbaldehyd (268 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1,5 h im Reaktor als hellgelbes Pulver (100 mg; 0,39 mmol; 23 %) erhalten.

Smp.: 305 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, TFA-d₁) δ = 8,05-8,22 (m, 2H, *H_{ar}*); 8,23-8,42 (m, 2H, *H_{ar}*); 8,43-8,57 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,62-8,76 (m, 1H, C=CH); 9,07-9,22 (m, 1H, *H_{ar}*).

Anm.: *NH* wird durch das TFA-Signal verdeckt.

¹³C-NMR (100 MHz, TFA-d₁) δ = 122,0; 123,3; 127,1; 128,3; 129,7; 134,1; 137,6; 139,0; 140,1; 145,5; 153,3; 169,3; 171,1.

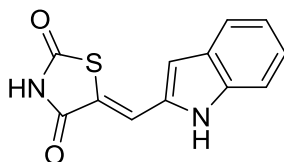
IR (ATR): ν = 3071 (w), 2328 (w), 1710 (m), 1506 (m), 1302 (m), 1176 (m), 1018 (w), 899 (m), 759 (m), 730 (m), 678 (m), 636 (m), 603 (m), 554 (s).

MS (EI): *m/z* (%) = 256 [*M*]⁺ (84), 185 [*M*-C₂HNO₂]⁺ (100).

HRMS (EI): *m/z* C₁₃H₈N₂O₂S [*M*]⁺ berechnet: 256,0306, gefunden: 256,0303.

(*Z*)-5-((1*H*-Indol-2-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27188 (151)



C₁₂H₈N₂O₂S

M = 244,27 g/mol

Das Produkt **151** wurde nach AAV 6b aus Indol-3-carbaldehyd (248 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 0,5 h im Reaktor als gelber, kristalliner Feststoff (313 mg; 1,28 mmol; 75 %) erhalten.

Smp.: 345 °C unter Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,13-7,30 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,44-7,54 (m, 1H, *H_{ar}*); 7,68-7,76 (m, 1H, C_{sp²H}); 7,82-7,92 (m, 1H, *H_{ar}*); 8,00-8,09 (m, 1H, C_{sp²H}); 12,08 (s, 1H, *NH*); 12,28 (s, 1H, *NH*).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 110,4; 112,4; 116,2; 118,4; 121,1; 123,1; 124,5; 126,8; 128,7; 136,2; 167,4; 167,8.

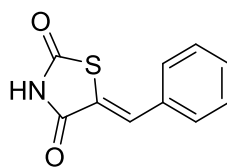
IR (ATR): $\nu = 3220$ (w), 1690 (m), 1574 (m), 1515 (m), 1491 (m), 1436 (m), 1311 (m), 1291 (m), 1222 (m), 1161 (m), 1138 (m), 766 (m), 734 (m), 716 (m), 682 (m), 606 (m).

MS (EI): m/z (%) = 244 $[M]^+$ (65), 173 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{12}H_8N_2O_2S$ $[M]^+$ berechnet: 244,0306, gefunden: 244,0281.

(Z)-5-Benzylidenthiazolidin-2,4-dion

Schl-27190 (115)



$C_{10}H_7NO_2S$

$M = 205,23$ g/mol

Das Produkt **115** wurde nach AAV 6b aus Benzaldehyd (0,17 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1 h im Reaktor als hellgelber, kristalliner Feststoff (292 mg; 1,42 mmol; 83 %) erhalten.

Smp.: 249-251 °C.

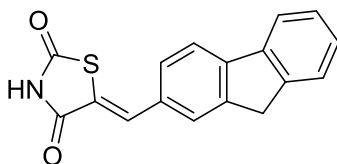
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,43$ -7,63 (m, 5H, H_{ar}); 7,72-7,83 (m, 1H, C=CH); 12,60 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 123,6$; 129,4 (2C); 130,1 (2C); 130,5; 131,8; 133,1; 167,4; 168,0.

IR (ATR): $\nu = 3122$ (w), 3009 (w), 2783 (w), 1684 (m), 1608 (m), 1334 (m), 1164 (m), 1021 (w), 920 (m), 806 (m), 759 (m), 680 (s), 631 (m), 606 (m), 521 (s).

MS (EI): m/z (%) = 205 $[M]^+$ (45), 134 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{10}H_7NO_2S$ $[M]^+$ berechnet: 205,0198, gefunden: 205,0195.

(Z)-5-((9H-Fluoren-2-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27195 (152)** $C_{17}H_{11}NO_2S$ $M = 293,34 \text{ g/mol}$

Das Produkt **152** wurde nach AAV 6b aus Fluren-2-carbaldehyd (332 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1,5 h im Reaktor als gelber, kristalliner Feststoff (271 mg; 0,92 mmol; 54 %) erhalten.

Smp.: 277-279 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4,00 (s, 2H, CH_2); 7,33-7,47 (m, 2H, H_{ar}); 7,56-7,67 (m, 2H, H_{ar}); 7,76-7,81 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 7,83-7,88 (m, 1H, $C_{sp^2}H$); 7,93-7,99 (m, 1H, H_{ar}); 8,01-8,07 (m, 1H, H_{ar}); 12,56 (s, 1H, NH).

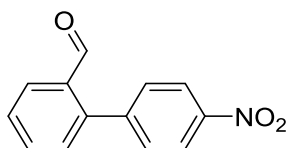
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 36,4; 120,7; 120,8; 122,3; 125,3; 126,5; 127,0; 127,9; 129,5; 131,5; 132,2; 140,0; 143,3; 143,9; 144,0; 167,4; 167,9.

IR (ATR): ν = 3135 (w), 3034 (w), 2790 (w), 1680 (m), 1594 (m), 1289 (w), 1162 (m), 1007 (w), 956 (w), 929 (w), 909 (w), 768 (m), 730 (m), 690 (m), 647 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 292 $[M-H]^-$ (100).

MS (EI): m/z (%) = 293 $[M]^+$ (69), 222 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{17}H_{11}NO_2S$ $[M]^+$ berechnet: 293,0511, gefunden: 293,0506.

4'-Nitro-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyd**Schl-27197 (165)** $C_{13}H_9NO_3$ $M = 227,22 \text{ g/mol}$

Zu einer Suspension von 2-Brombenzaldehyd (0,21 mL; 1,80 mmol; 1,0 äq) und NaCO₃ (190 mg; 1,80 mmol; 1,0 äq) in 5,5 mL DMF/H₂O (2:1) wurde 4-Nitrophenylboronsäure (300 mg; 1,80 mmol; 1,0 äq) gegeben und 2 min gerührt. Es wurden 5 mol % Pd(OAc)₂ (36 mg; 0,16 mmol) zugegeben, 12 h gerührt, zweimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/Cyclohexan (1:1) und das Produkt **165** wurde als hellbraunes Pulver (304 mg; 1,34 mmol; 74 %) erhalten.^[59]

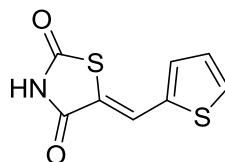
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,48-7,59 (m, 1H, *H*_{ar}), 7,60-7,86 (m, 3H, *H*_{ar}), 7,93-8,03 (m, 1H, *H*_{ar}), 8,03-8,39 (m, 3H, *H*_{ar}), 9,90 (s, 1H, C(O)*H*).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 123,4 (2C); 128,7; 129,1; 130,1 ;131,2 (2C); 133,3; 134,0; 142,3; 144,6; 147,1; 191,5.

MS (ESI): *m/z* (%) = 245 [M+NH₄]⁺

(Z)-5-(Thiophen-2-ylmethyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27199 (120)



C₈H₅NO₂S₂

M = 211,26 g/mol

Das Produkt **120** wurde nach AAV 6b aus 2-Thiophencarbaldehyd (0,16 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1,5 h im Reaktor als gelber, kristalliner Feststoff (290 mg; 1,37 mmol; 80 %) erhalten.

Smp.: 250-252 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,15-7,37 (m, 1H, C_{sp²}*H*), 7,52-7,75 (m, 1H, C_{sp²}*H*), 7,83-8,02 (m, 1H, C_{sp²}*H*), 8,03-8,13 (m, 1H, C=CH), 12,55 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 121,0; 125,3; 129,0; 133,2; 134,7; 137,3; 167,1; 167,2.

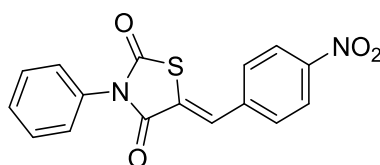
IR (ATR): ν = 3124 (w), 3012 (w), 2791 (w), 1678 (m), 1592 (m), 1414 (w), 1362 (w), 1286 (m), 1215 (m), 1158 (m), 803 (m), 697 (s), 632 (s).

MS (EI): m/z (%) = 211 $[M]^+$ (40), 140 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_8H_5NO_2S_2$ $[M]^+$ berechnet: 210,9762, gefunden: 210,9759.

(Z)-5-(4-Nitrobenzyliden)-3-phenylthiazolidin-2,4-dion

Schl-27200 (160)



$C_{16}H_{10}N_2O_4S$

$M = 326,33$ g/mol

Das Produkt **160** wurde nach AAV 6b aus 4-Nitrobenzaldehyd (125 mg; 0,83 mmol), *N*-Phenylthiazolidin-2,4-dion⁴ (160 mg; 0,83 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt. Nach 1,5 h im Reaktor und Umkristallisieren aus EtOH wurde **160** als gelber, kristalliner Feststoff (176 mg; 0,54 mmol; 65 %) erhalten.

Smp.: 240 °C.

¹H-NMR (400 MHz, TFA- d_1) δ = 7,29-7,38 (m, 2H, H_{ar}); 7,51-7,64 (m, 3H, H_{ar}); 7,77-7,89 (m, 2H, H_{ar}); 8,23-8,27 (m, 1H, C=CH); 8,39-8,46 (m, 2H, H_{ar}).

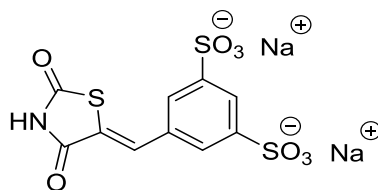
¹³C-NMR (100 MHz, TFA- d_1) δ = 126,4; 126,5 (2C); 129,4 (2C); 132,2 (2C); 133,0; 133,1 (2C); 133,6; 137,1; 141,5; 150,4; 170,4; 173,7.

IR (ATR): ν = 3025 (w), 1692 (m), 1605 (m), 1515 (m), 1342 (m), 1318 (m), 1150 (m), 926 (m), 854 (m), 745 (m), 683 (s).

MS (EI): m/z (%) = 326 $[M]^+$ (47), 179 $[M-C_8H_5NO_2]^+$ (100), 89 (30).

HRMS (EI): m/z $C_{16}H_{10}N_2O_4S$ $[M]^+$ berechnet: 326,0361, gefunden: 326,0355.

⁴ synthetisiert von A.-L. KRAUS im Rahmen ihrer Promotion im Arbeitskreis PROF. DR. M. SCHLITZER.

(Z)-5-((2,4-Dioxothiazolidin-5-yliden)methyl)benzen-1,3-disulfonsäure**Schl-27201 (138)** $C_{10}H_5NNa_2O_8S_3$ $M = 409,31 \text{ g/mol}$

Das Produkt **138** wurde nach AAV 6b aus Dinatrium-5-formylbenzen-1,3-disulfonat (530 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 3,5 h im Reaktor als hellgelbes Pulver (290 mg; 0,79 mmol; 46 %) erhalten.

Smp.: 367 °C unter Zersetzung.

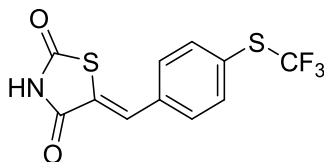
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,42\text{--}7,49$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$); $7,57\text{--}7,65$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$); $8,13\text{--}8,18$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$); $8,57\text{--}8,61$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$).

Anm.: NH ist nicht zu sehen.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 124,9$ (2C); $126,0$ (2C); $127,3$ (2C); $129,4$; $131,7$; $147,3$; $147,8$.

IR (ATR): $\nu = 3423$ (w), 3067 (w), 1708 (m), 1317 (w), 1185 (m), 1083 (m), 1029 (m), 788 (w), 690 (m), 609 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 364 $[M-2Na+H]^-$ (21), 181 $[M-2Na]^-$ (100).

(Z)-5-(4-((Trifluormethyl)sulfanyl)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27202 (130)** $C_{11}H_6F_3NO_2S_2$ $M = 305,30 \text{ g/mol}$

Das Produkt **130** wurde nach AAV 6b aus 4-((Trifluormethyl)sulfanyl)benzaldehyd (352 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg;

0,19 mmol) dargestellt und nach 3 h im Reaktor als weißes, voluminöses Pulver (423 mg; 1,39 mmol; 81 %) erhalten.

Smp.: 165-167 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,69-7,76 (m, 2H, *H*_{ar}), 7,80-7,90 (m, 3H, C=CH, *H*_{ar}), 12,72 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 124,9; 124,9; 126,3; 128,0; 130,0; 131,0 (2C); 134,1; 135,9; 136,6 (2C); 167,2; 167,6.

Anm.: CF-Kopplung ist sichtbar.

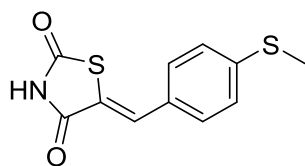
IR (ATR): ν = 3146 (w), 3055 (w), 1755 (m), 1688 (m), 1607 (m), 1297 (m), 1137 (m), 1107 (s), 1086 (m), 1011 (m), 923 (w), 839 (m), 780 (m), 698 (m), 608 (m).

MS (EI): m/z (%) = 305 [M]⁺ (50), 234 [M -C₂HNO₂]⁺ (100), 165 (92), 121 (37).

HRMS (EI): m/z C₁₁H₆F₃NO₂S₂ [M]⁺ berechnet: 304,9792, gefunden: 304,9794.

(Z)-5-(4-(Methylsulfanyl)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27203 (132)



C₁₁H₉NO₂S₂

M = 251,32 g/mol

Das Produkt **132** wurde nach AAV 6b aus 4-(Methylsulfanyl)benzaldehyd (0,23 mL; 3,42 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (400 mg; 3,42 mmol) und EDDA (68 mg; 0,38 mmol) dargestellt und nach 1,5 h im Reaktor als gelber, kristalliner Feststoff (722 mg; 2,87 mmol; 84 %) erhalten.

Smp.: 217-220 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,52 (s, 3H, CH₃); 7,33-7,43 (m, 2H, *H*_{ar}); 7,48-7,56 (m, 2H, *H*_{ar}); 7,71-7,77 (m, 1H, C=CH); 12,55 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 14,0; 122,0; 125,8 (2C); 129,1; 130,5 (2C); 131,5; 142,4; 167,4; 167,9.

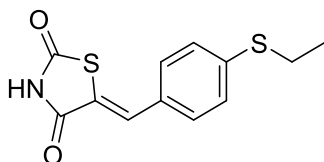
IR (ATR): ν = 3112 (w), 2998 (w), 2777 (w), 1677 (m), 1605 (m), 1318 (m), 1297 (m), 1156 (m), 1089 (m), 900 (w), 806 (s), 687 (m), 669 (m), 627 (m), 608 (m), 512 (s).

MS (EI): m/z (%) = 251 [M]⁺ (80), 180 [M -C₂HNO₂]⁺ (100), 165 (59).

HRMS (EI): m/z $C_{11}H_9NO_2S_2$ $[M]^+$ berechnet: 251,0075, gefunden: 251,0058.

(Z)-5-(4-(Ethylsulfanyl)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27204 (134)



$C_{12}H_{11}NO_2S_2$

$M = 265,35$ g/mol

Das Produkt **134** wurde nach AAV 6b aus (4-Ethylsulfanyl)benzaldehyd (0,26 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1 h im Reaktor als gelber, kristalliner Feststoff (300 mg; 1,13 mmol; 66 %) erhalten.

Smp.: 178-180 °C.

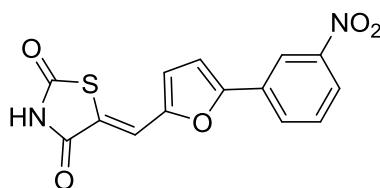
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH_3); 3,06 (q, J = 7,3 Hz, 2H, CH_2); 7,30-7,46 (m, 2H, H_{ar}); 7,46-7,59 (m, 2H, H_{ar}); 7,65-7,79 (m, 1H, $C=CH$); 12,56 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,9; 25,0; 122,2; 126,9 (2C); 129,5; 130,6 (2C); 131,4; 140,8; 167,4; 167,8.

IR (ATR): ν = 3120 (w), 2982 (w), 2768 (w), 1682 (m), 1585 (m), 1327 (m), 1299 (m), 1152 (m), 1091 (m), 1023 (w), 903 (w), 809 (m), 790 (m), 684 (m), 629 (m), 607 (m), 513 (s).

MS (EI): m/z (%) = 265 $[M]^+$ (83), 194 $[M-C_2HNO_2]^+$ (100), 165 (38).

HRMS (EI): m/z $C_{12}H_{11}NO_2S_2$ $[M]^+$ berechnet: 265,0231, gefunden: 251,0209.

(Z)-5-((5-(3-Nitrophenyl)furan-2-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27205 (139)** $C_{14}H_8N_2O_5S$ $M = 316,29 \text{ g/mol}$

Das Produkt **139** wurde nach AAV 6b aus 5-(3-Nitrophenyl)furfural (371 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1 h im Reaktor als oranges Pulver (475 mg; 1,50 mmol; 88 %) erhalten.

Smp.: 330-333°C unter Zersetzung.

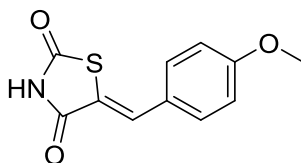
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,17$ - $7,26$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$); $7,47$ - $7,52$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$); $7,58$ - $7,64$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$); $7,73$ - $7,83$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$); $8,12$ - $8,22$ (m, 2H, $C_{sp^2}H$); $8,45$ - $8,54$ (m, 1H, $C_{sp^2}H$); $12,50$ (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 111,6$; $117,5$; $118,3$; $120,7$; $121,4$; $122,9$; $130,0$; $130,2$; $130,9$; $148,4$; $149,7$; $154,1$; $167,0$; $168,5$.

IR (ATR): $\nu = 3126$ (w), 3017 (w), 2767 (w), 1684 (m), 1598 (m), 1523 (m), 1339 (m), 1287 (m), 1255 (m), 1142 (m), 1038 (m), 795 (m), 737 (m), 689 (m), 605 (m), 571 (s).

MS (EI): m/z (%) = $316 [M]^+$ (38), $245 [M-C_2HNO_2]^+$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{14}H_8N_2O_5S [M]^+$ berechnet: $316,0154$, gefunden: $316,0183$.

(Z)-5-(4-Methoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27206 (131)** $C_{11}H_9NO_3S$ $M = 235,26 \text{ g/mol}$

Das Produkt **131** wurde nach AAV 6b aus 4-Methoxybenzaldehyd (0,21 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1 h im Reaktor als gelber, watteartiger Feststoff (334 mg; 1,42 mmol; 83 %) erhalten.

Smp.: 220-222 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,82 (s, 3H, CH₃); 7,05-7,14 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,51-7,60 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,71-7,78 (m, 1H, C=CH); 12,49 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 55,5; 114,9 (2C); 120,3; 125,5; 131,8; 132,1 (2C); 161,0; 167,4; 167,9.

IR (ATR): ν = 3223 (w), 2779 (w), 1693 (m), 1587 (m), 1510 (m), 1318 (w), 1285 (m), 1254 (m), 1183 (m), 1149 (m), 1013 (m), 912 (w), 830 (m), 741 (m), 690 (m), 629 (m), 605 (m), 530 (s).

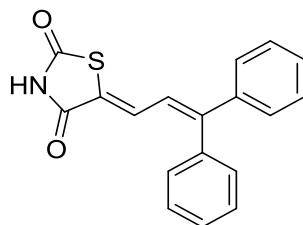
MS (ESI): m/z (%) = 234 [M-H]⁻ (100).

MS (EI): m/z (%) = 235 [M]⁺ (55), 164 [M-C₂HNO₂]⁺ (100), 149 (51).

HRMS (EI): m/z C₁₁H₉NO₃S [M]⁺ berechnet: 235,0303, gefunden: 235,0307.

(Z)-5-(3,3-Diphenylallyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27208 (158)



C₁₈H₁₃NO₂S

M = 307,37

Das Produkt **158** wurde nach AAV 6b aus 3-Phenylzimaldehyd (356 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt. Nach 2,5 h im Reaktor und 3 Wochen Lagerung bei RT wurde **158** als gelbes Pulver (234 mg; 0,76 mmol; 45 %) erhalten.

Smp.: 213-215 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,68-6,82 (m, 1H, C_{sp2H}); 7,02-7,14 (m, 1H, C_{sp2H}); 7,17-7,28 (m, 2H, C_{sp2H}); 7,33-7,42 (m, 5H, C_{sp2H}); 7,47-7,57 (m, 3H, C_{sp2H}); 12,42 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 121,9; 126,4; 128,1 (2C); 128,7 (4C); 128,8; 128,8; 129,5; 130,0 (2C); 137,8; 139,9; 152,7; 166,8; 167,5.

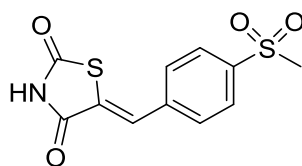
IR (ATR): ν = 3121 (w), 3017 (w), 2778 (w), 1732 (m), 1682 (m), 1579 (m), 1327 (m), 1152 (m), 1022 (w), 886 (w), 820 (w), 760 (m), 680 (s), 623 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 306 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 307,0667, gefunden: 307,0657.

(Z)-5-(4-(Methylsulfonyl)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27209 (136)



$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}_2$

$M = 283,32 \text{ g/mol}$

Das Produkt **136** wurde nach AAV 6b aus 4-(Methylsulfonyl)benzaldehyd (315 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1,5 h im Reaktor als beiger, kristalliner Feststoff (272 mg; 0,96 mmol; 56 %) erhalten.

Smp.: 278 °C unter Zersetzung.

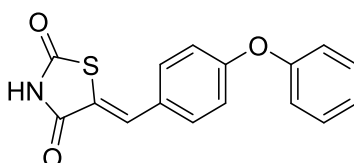
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3,26 (s, 3H, CH_3), 7,76-7,91 (m, 3H, $\text{C}=\text{CH}$, H_{ar}), 7,97-8,09 (m, 2H, H_{ar}), 12,72 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 43,3; 127,5; 127,8 (2C); 129,5; 130,6 (2C); 138,0; 141,4; 167,4; 167,7.

IR (ATR): ν = 3263 (w), 1699 (m), 1278 (m), 1139 (m), 1086 (m), 1008 (w), 967 (m), 896 (w), 825 (w), 775 (m), 687 (m), 547 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 282 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 282,9973, gefunden: 282,9976.

(Z)-5-(4-Phenoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27210 (144)** $C_{16}H_{11}NO_3S$ $M = 297,33 \text{ g/mol}$

Das Produkt **144** wurde nach AAV 6b aus 4-Phenoxybenzaldehyd (0,30 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1,5 h im Reaktor als hellgelber, kristalliner Feststoff (367 mg; 1,23 mmol; 72 %) erhalten.

Smp.: 176-178 °C.

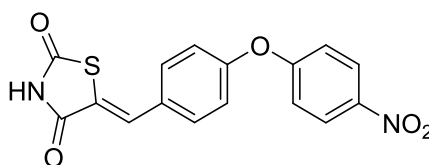
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,03\text{-}7,16$ (m, 4H, H_{ar}); 7,19-7,28 (m, 1H, H_{ar}); 7,38-7,49 (m, 2H, H_{ar}); 7,55-7,67 (m, 2H, H_{ar}); 7,72-7,81 (m, 1H, C=CH); 12,56 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 118,3$ (2C); 119,8 (2C); 121,9; 124,6; 127,8; 130,3 (2C); 131,3; 132,3 (2C); 155,2; 158,9; 167,4; 167,9.

IR (ATR): $\nu = 3113$ (w), 2984 (w), 2776 (w), 1683 (m), 1586 (m), 1487 (m), 1326 (w), 1245 (m), 1152 (m), 839 (m), 783 (m), 754 (m), 686 (m), 642 (m), 606 (m), 522 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 296 $[\text{M-H}]^-$ (100).

HRMS (EI): m/z $C_{16}H_{11}NO_3S$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 297,0460, gefunden: 297,0456.

(Z)-5-(4-(4-Nitrophenoxy)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27211 (145)** $C_{16}H_{10}N_2O_5S$ $M = 342,33 \text{ g/mol}$

Das Produkt **145** wurde nach AAV 6b aus 4-(4-Nitrophenoxy)benzaldehyd⁵ (415 mg; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1,5 h im Reaktor als hellgelber, kristalliner Feststoff (472 mg; 1,38 mmol; 81 %) erhalten.

Smp.: 247-248 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,14-7,42 (m, 4H, *H_{ar}*); 7,60-7,77 (m, 2H, *H_{ar}*); 7,76-7,89 (m, 1H, C=CH); 8,15-8,37 (m, 2H, *H_{ar}*); 12,62 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 118,5 (2C); 120,7 (2C); 123,2; 126,3 (2C); 129,9; 130,8; 132,5 (2C); 142,9; 156,1; 161,8; 167,5; 167,9.

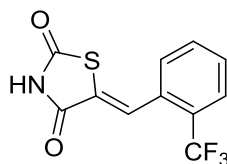
IR (ATR): ν = 3118 (w), 3017 (w), 2766 (w), 1690 (m), 1582 (m), 1507 (m), 1489 (m), 1351 (m), 1257 (m), 1154 (m), 1114 (m), 861 (m), 827 (m), 808 (m), 750 (m), 689 (m), 604 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 341 [M-H]⁻ (100).

HRMS (EI): m/z C₁₆H₁₀N₂O₅S [M]⁺ berechnet: 342,0310, gefunden: 342,0260.

(Z)-5-(2-(Trifluormethyl)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27213 (123)



C₁₁H₆F₃NO₂S

M = 273,23 g/mol

Das Produkt **123** wurde nach AAV 6b aus 2-(Trifluormethyl)benzaldehyd (0,23 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 21 h im Reaktor als beiger, kristalliner Feststoff (178 mg; 0,65 mmol; 38 %) erhalten.

Smp.: 174°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,65-7,73 (m, 2H, *H_{ar}*), 7,82-7,92 (m, 3H, C=CH, *H_{ar}*), 12,80 (s, 1H, NH).

⁵ synthetisiert von DR. M. T. BARHO im Rahmen ihrer Promotion im Arbeitskreis PROF. DR. M. SCHLITZER.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 119,8; 122,5; 125,3; 126,1; 126,8; 126,8; 126,9; 126,9; 127,3; 127,6; 127,9; 128,0; 128,2; 129,0; 129,1; 130,4; 131,4; 133,5; 166,9; 167,7.

Anm.: CF-Kopplung ist über eine Distanz von drei Kohlenstoffen sichtbar.

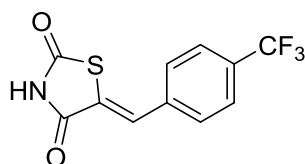
IR (ATR): ν = 3143 (w), 3055 (w), 2762 (w), 1692 (m), 1307 (m), 1283 (m), 1152 (m), 1103 (m), 1037 (m), 758 (m), 696 (m), 637 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 272 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100).

HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 274,0144, gefunden: 274,0169.

(Z)-5-(4-(Trifluormethyl)benzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27215 (122)



$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$

$M = 273,23 \text{ g/mol}$

Das Produkt **122** wurde nach AAV 6b aus 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (0,23 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt. Nach 4 h im Reaktor und 1 d Lagerung bei 4 °C wurde **122** als weiße Nadeln (169 mg; 0,62 mmol; 36 %) erhalten.

Smp.: 206 °C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,74-7,82 (m, 2H, H_{ar}); 7,82-7,92 (m, 3H, $\text{C}=\text{CH}$, H_{ar}); 12,73 (s, 1H, NH).

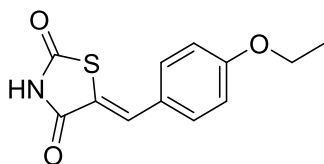
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 119,8; 122,5; 125,2; 126,0; 126,1; 126,1; 126,1; 126,6; 127,9; 129,2 (2C); 129,5; 129,9; 130,2; 130,5; 137,1; 167,2; 167,6.

Anm.: CF-Kopplung ist über eine Distanz von drei Kohlenstoffen sichtbar.

IR (ATR): ν = 3140 (w), 3051 (w), 2768 (w), 1739 (m), 1680 (m), 1610 (m), 1317 (m), 1159 (m), 1111 (m), 1068 (m), 1012 (m), 900 (m), 826 (m), 759 (m), 690 (m), 654 (m).

MS (ESI): m/z (%) = 272 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100).

HRMS (EI): m/z $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 273,0071, gefunden: 273,0068.

(Z)-5-(4-Ethoxybenzyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27220 (133)** $C_{12}H_{11}NO_3S$ $M = 249,29 \text{ g/mol}$

Das Produkt **133** wurde nach AAV 6b aus 4-Ethoxybenzaldehyd (0,24 mL; 1,71 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (200 mg; 1,71 mmol) und EDDA (34 mg; 0,19 mmol) dargestellt und nach 1 h im Reaktor als gelber, kristalliner Feststoff (360 mg; 1,44 mmol; 85 %) erhalten.

Smp.: 198 °C.

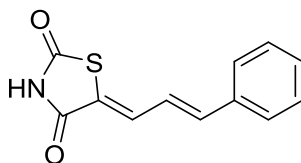
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,28-1,45 (m, 3H, CH_3); 4,04-4,19 (m, 2H, CH_2); 7,02-7,18 (m, 2H, H_{ar}); 7,49-7,63 (m, 2H, H_{ar}); 7,70-7,81 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 12,48 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 14,5; 63,5; 115,3 (2C); 120,2; 125,4; 131,9; 132,2 (2C); 160,3; 167,6; 168,1.

IR (ATR): ν = 3119 (w), 2982 (w), 2792 (w), 1685 (m), 1586 (m), 1513 (m), 1327 (w), 1259 (m), 1181 (m), 1154 (m), 1041 (w), 1023 (m), 908 (w), 813 (m), 793 (m), 688 (m), 639 (m), 605 (m), 529 (s).

MS (ESI): m/z (%) = 248 $[\text{M-H}]^-$ (100).

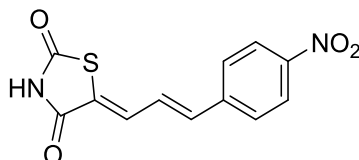
HRMS (EI): m/z $C_{12}H_{11}NO_3S$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 249,0460, gefunden: 273,0442.

(Z)-5-((E)-3-Phenylallyliden)thiazolidin-2,4-dion**Schl-27221 (156)** $C_{12}H_9NO_2S$ $M = 231,27 \text{ g/mol}$

Das Produkt **156** wurde von Y. ASFAHA im Rahmen ihrer Masterarbeit im Arbeitskreis Prof. Dr. M. SCHLITZER synthetisiert (**Schl-34016**) und zur biologischen Testung zur Verfügung gestellt.

(Z)-5-((E)-3-(4-Nitrophenyl)allyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27222 (157)



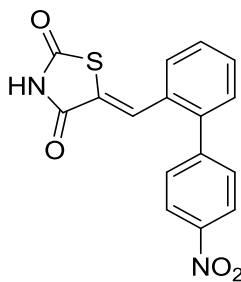
$C_{12}H_8N_2O_4S$

M = 276,27 g/mol

Das Produkt **157** wurde von Y. ASFAHA im Rahmen ihrer Masterarbeit im Arbeitskreis Prof. Dr. M. SCHLITZER synthetisiert (**Schl-34050**) und zur biologischen Testung zur Verfügung gestellt.

(Z)-5-((4'-Nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27224 (149)



$C_{16}H_{10}N_2O_4S$

M = 326,33 g/mol

Das Produkt **149** wurde nach AAV 6b aus **165** (293 mg; 1,29 mmol), Thiazolidin-2,4-dion (151 mg; 1,29 mmol) und EDDA (26 mg; 0,15 mmol) dargestellt und nach 21 h im Reaktor als hellbrauner, kristalliner Feststoff (206 mg; 0,63 mmol; 50 %) erhalten.

Smp.: 227 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,37-7,77 (m, 6H, C_{sp2}H); 8,04-8,14 (m, 1H, C_{sp2}H); 8,28-8,40 (m, 2H, C_{sp2}H); 12,60 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 123,3; 123,6 (2C); 124,3; 127,9; 128,7; 129,3; 130,3; 130,7; 131,1 (2C); 140,7; 146,0; 147,0; 168,0; 168,5.

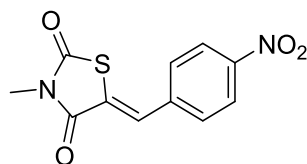
IR (ATR): ν = 3191 (w), 1692 (m), 1590 (m), 1515 (s), 1349 (s), 1267 (w), 1210 (w), 1158 (w), 1109 (w), 1006 (w), 855 (m), 752 (w), 730 (w), 701 (w).

MS (ESI): m/z (%) = 325 [M-H]⁻ (100).

HRMS (EI): m/z C₁₆H₁₀N₂O₄S [M]⁺ berechnet: 326,0361, gefunden: 326,0381.

(Z)-3-Methyl-5-(4-nitrobenzyliden)thiazolidin-2,4-dion

Schl-27225 (159)



C₁₁H₈N₂O₄S

M = 264,26 g/mol

Eine Suspension von **118** (250 mg; 1,00 mmol; 1,0 äq) und K₂CO₃ (276 mg; 2,00 mmol; 2,0 äq) in Aceton wurde mit Methyljodid (0,12 mL; 2,00 mmol; 2,0 äq) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der entstandene Feststoff wurde mit H₂O gewaschen und das Produkt **159** als gelber, kristalliner Feststoff (235 mg; 0,89 mmol; 89 %) erhalten.

Smp.: 236 °C.

¹H-NMR (400 MHz, TFA-*d*₁) δ = 3,53 (s, 3H, CH₃); 7,88-7,98 (m, 2H, H_{ar}); 8,27-8,34 (m, 1H, C=CH); 8,51-8,59 (m, 2H, H_{ar}).

Anm.: NH wird durch das TFA-Signal verdeckt.

¹³C-NMR (100 MHz, TFA-*d*₁) δ = 29,6; 126,5 (2C); 126,8; 133,1 (2C); 136,3; 141,6; 150,4; 170,6; 173,9.

IR (ATR): ν = 3031 (w), 1676 (m), 1611 (m), 1510 (m), 1421 (m), 1341 (m), 1320 (m), 1273 (m), 1096 (m), 1010 (m), 929 (m), 854 (m), 839 (m), 754 (m), 683 (s), 647 (m), 605 (m).

HRMS (EI)*: m/z C₁₁H₈N₂O₄S [M]⁺ berechnet: 264,0205, gefunden: 264,0223.

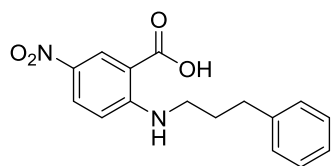
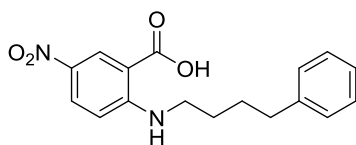
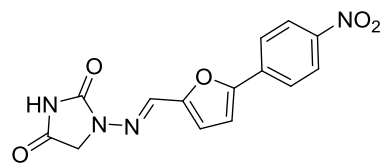
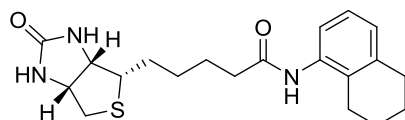
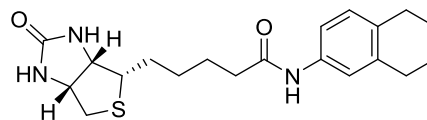
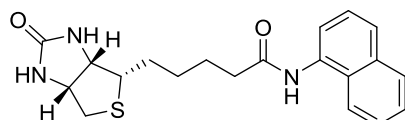
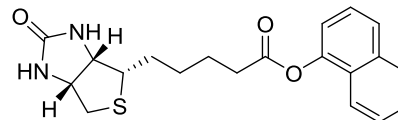
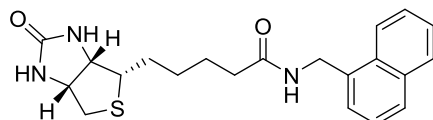
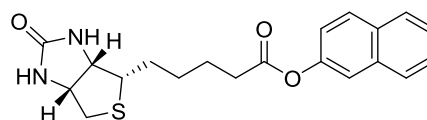
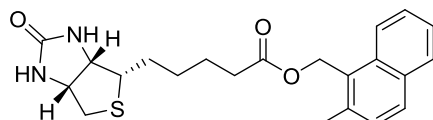
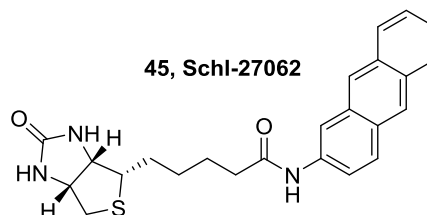
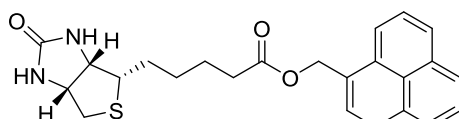
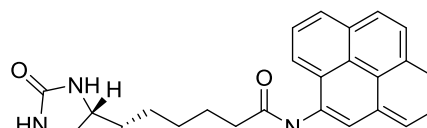
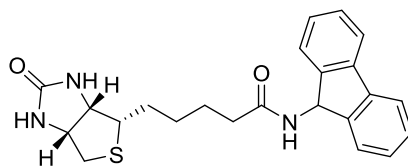
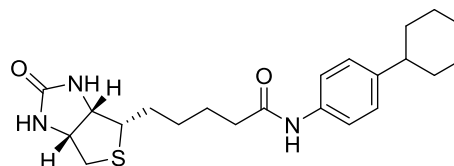
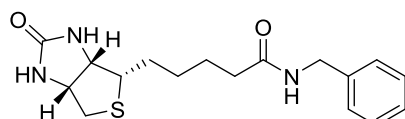
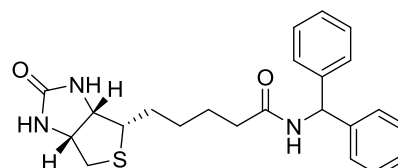
Anhang

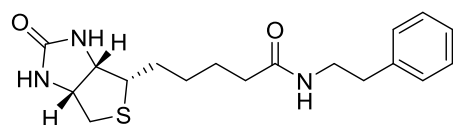
A Liste aller inhibitorischen Werte der synthetisierten Substanzen im biologischen Testsystem (nach Lfd.-Nr.).

Substanzbezeichnung	100 μM	10 μM	1 μM
13 , Schl-27022	86	87	28
15 , Schl-27023	74	77	30
23 , Schl-27194	66	n.g.	n.g.
38 , Schl-27068	2	n.g.	n.g.
39 , Schl-27069	3	n.g.	n.g.
40 , Schl-27139	n.g.	n.g.	n.g.
41 , Schl-27073	9	n.g.	n.g.
42 , Schl-27063	13	n.g.	n.g.
43 , Schl-27072	3	n.g.	n.g.
44 , Schl-27060	71	9	2
45 , Schl-27062	3	n.g.	n.g.
46 , Schl-27061	4	n.g.	n.g.
47 , Schl-27064	5	n.g.	n.g.
48 , Schl-27113	0	n.g.	n.g.
49 , Schl-27067	2	n.g.	n.g.
50 , Schl-27117	1	n.g.	n.g.
51 , Schl-27121	0	n.g.	n.g.
52 , Schl-27118	1	n.g.	n.g.
53 , Schl-27122	45	n.g.	n.g.
54 , Schl-27119	0	n.g.	n.g.
55 , Schl-27123	n.g.	n.g.	n.g.
56 , Schl-27120	7	n.g.	n.g.
57 , Schl-27103	1	n.g.	n.g.
58 , Schl-27084	0	n.g.	n.g.
59 , Schl-27078	n.g.	n.g.	n.g.
60 , Schl-27087	8	n.g.	n.g.
61 , Schl-27080	17	n.g.	n.g.
62 , Schl-27085	2	n.g.	n.g.
63 , Schl-27081	0	n.g.	n.g.
64 , Schl-27083	0	n.g.	n.g.
65 , Schl-27079	16	n.g.	n.g.
66 , Schl-27077	2	n.g.	n.g.
67 , Schl-27086	2	n.g.	n.g.
68 , Schl-27005.2	63	30	5
69 , Schl-27005.3	73	52	8
76 , Schl-27012	72	36	1
87 , Schl-27052	0	n.g.	n.g.
88 , Schl-27053	0	n.g.	n.g.
89 , Schl-27020	79	75	7
90 , Schl-27091	89	39	0

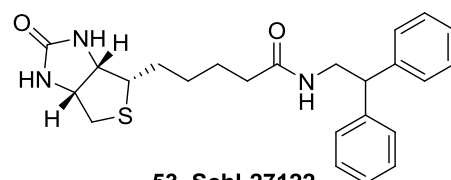
91 , Schl-27136	85	11	0
92 , Schl-27021	80	80	9
93 , Schl-27142	n.g.	n.g.	n.g.
94 , Schl-27141	72	n.g.	n.g.
95 , Schl-27132	79	61	1
96 , Schl-27143	91	23	6
97 , Schl-27145	83	9	-3
98 , Schl-27092	21	n.g.	n.g.
99 , Schl-27004.1	71	57	1
100 , Schl-27004.2	0	n.g.	n.g.
101 , Schl-27017	73	46	6
102 , Schl-27232	83	63	16
103 , Schl-27004.3	66	65	6
104 , Schl-27016	70	40	15
105 , Schl-27233	9	n.g.	n.g.
106 , Schl-27003.1	0	n.g.	n.g.
107 , Schl-27003.2	0	n.g.	n.g.
108 , Schl-27003.3	0	n.g.	n.g.
109 , Schl-27227	3	n.g.	n.g.
112 , Schl-27109	n.g.	n.g.	n.g.
113 , Schl-27111	71	54	12
114 , Schl-27191	5	n.g.	n.g.
115 , Schl-27190	18	n.g.	n.g.
116 , Schl-27192	1	n.g.	n.g.
117 , Schl-27207	56	n.g.	n.g.
118 , Schl-27160	80	n.g.	n.g.
119 , Schl-27163	81	n.g.	n.g.
120 , Schl-27199	13	n.g.	n.g.
121 , Schl-27174	n.g.	n.g.	n.g.
122 , Schl-27215	48	n.g.	n.g.
123 , Schl-27213	75	n.g.	n.g.
124 , Schl-27177	n.g.	n.g.	n.g.
125 , Schl-27161	32	n.g.	n.g.
126 , Schl-27176	58	n.g.	n.g.
127 , Schl-27162	27	n.g.	n.g.
128 , Schl-27175	76	n.g.	n.g.
129 , Schl-27185	5	n.g.	n.g.
130 , Schl-27202	15	n.g.	n.g.
131 , Schl-27206	20	n.g.	n.g.
132 , Schl-27203	21	n.g.	n.g.
133 , Schl-27220	80	69	4
134 , Schl-27204	30	n.g.	n.g.
135 , Schl-27186	0	n.g.	n.g.
136 , Schl-27209	85	14	8
137 , Schl-27165	40	n.g.	n.g.
138 , Schl-27201	-2	n.g.	n.g.
139 , Schl-27205	n.g.	n.g.	n.g.
140 , Schl-27171	64	n.g.	n.g.
141 , Schl-27183	n.g.	n.g.	n.g.

142 , Schl-27170	13	n.g.	n.g.
143 , Schl-27166	41	n.g.	n.g.
144 , Schl-27210	54	n.g.	n.g.
145 , Schl-27211	13	n.g.	n.g.
146 , Schl-27169	51	n.g.	n.g.
147 , Schl-27168	37	n.g.	n.g.
148 , Schl-27173	55	n.g.	n.g.
149 , Schl-27224	48	n.g.	n.g.
150 , Schl-27184	93	65	15
151 , Schl-27188	0	n.g.	n.g.
152 , Schl-27195	n.g.	n.g.	n.g.
153 , Schl-27187	n.g.	n.g.	n.g.
154 , Schl-27180	n.g.	n.g.	n.g.
155 , Schl-27181	39	n.g.	n.g.
156 , Schl-27221	77	37	1
157 , Schl-27222	86	75	4
158 , Schl-27208	74	13	0
159 , Schl-27225	0	n.g.	n.g.
160 , Schl-27200	n.g.	n.g.	n.g.
I , Schl-34046	1	n.g.	n.g.
II , Schl-34027	6	n.g.	n.g.
III , Schl-34070	2	n.g.	n.g.
IV , Schl-34019	5	n.g.	n.g.
V , Schl-34026	8	n.g.	n.g.
Nicht durchgeführte Messungen sind dargestellt durch: n.g. Bei 100 μ M wurden Messungen auf Grund von Löslichkeitsproblemen nicht durchgeführt.			

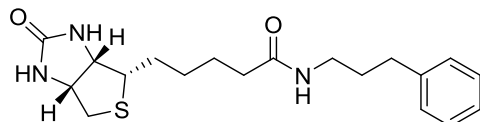
B Strukturformelverzeichnis**13, Schl-27022****15, Schl-27023****23, Schl-27194****38, Schl-27068****39, Schl-27069****40, Schl-27139****41, Schl-27073****42, Schl-27063****43, Schl-27072****44, Schl-27060****45, Schl-27062****46, Schl-27061****47, Schl-27064****48, Schl-27113****49, Schl-27067****50, Schl-27117****51, Schl-27121**



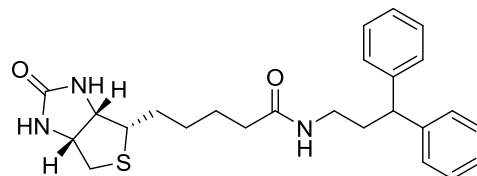
52, Schl-27118



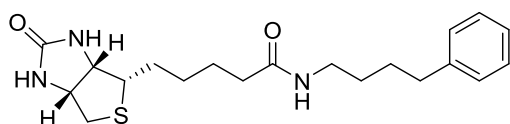
53, Schl-27122



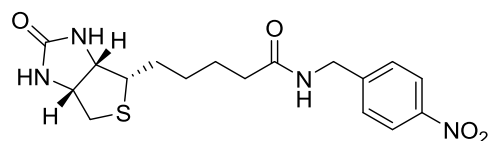
54, Schl-27119



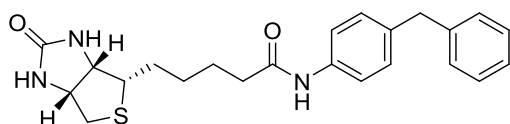
55, Schl-27123



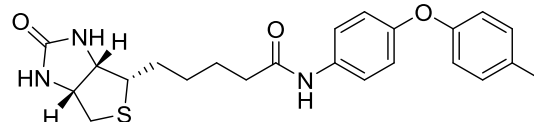
56, Schl-27120



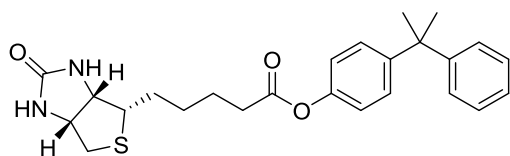
57, Schl-27103



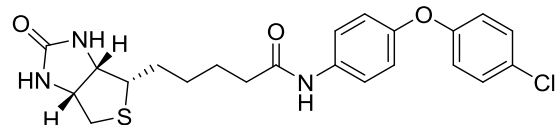
58, Schl-27084



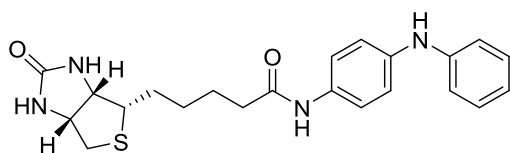
59, Schl-27078



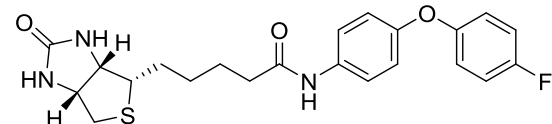
60, Schl-27087



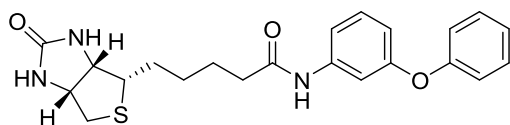
61, Schl-27080



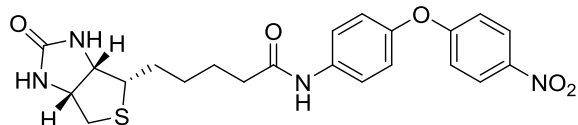
62, Schl-27085



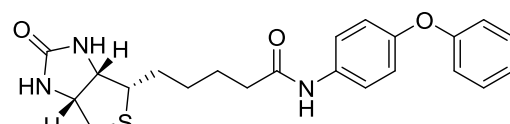
63, Schl-27081



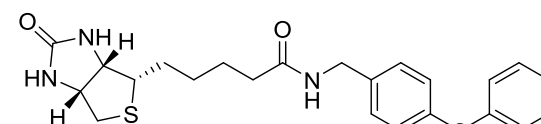
64, Schl-27083



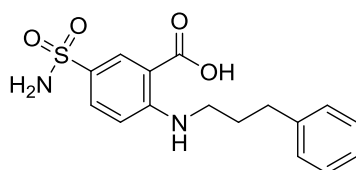
65, Schl-27079



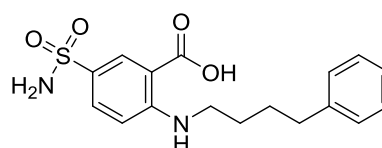
66, Schl-27077



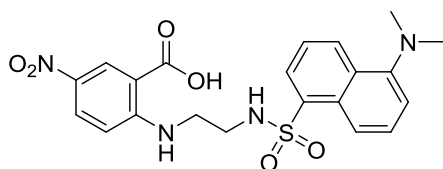
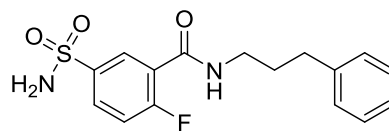
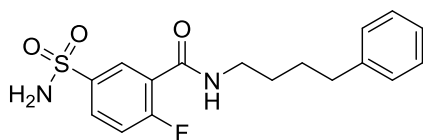
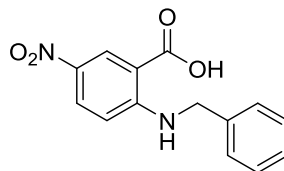
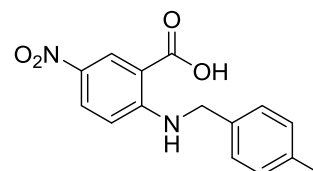
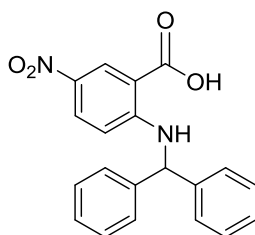
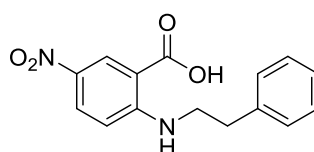
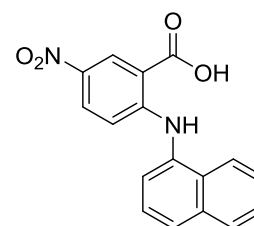
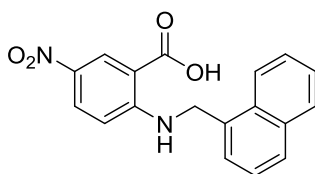
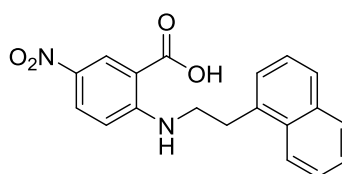
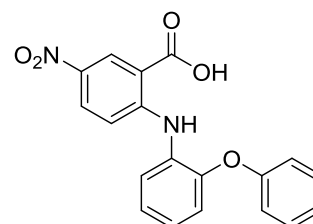
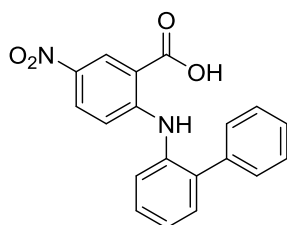
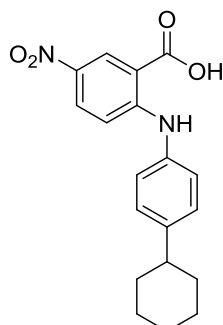
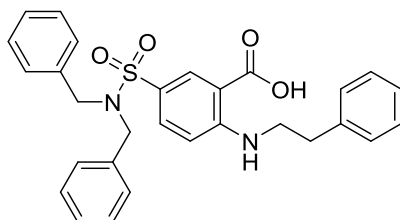
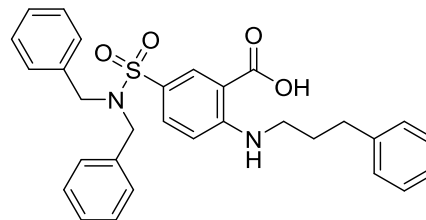
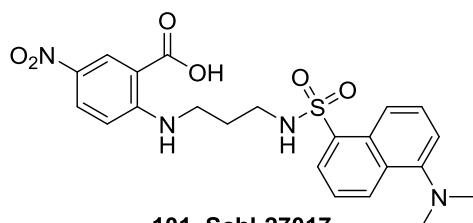
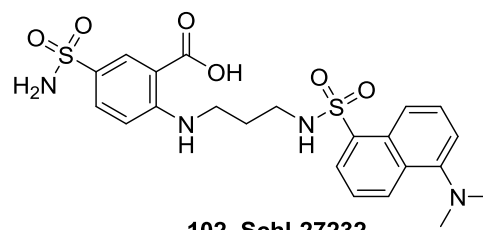
67, Schl-27086

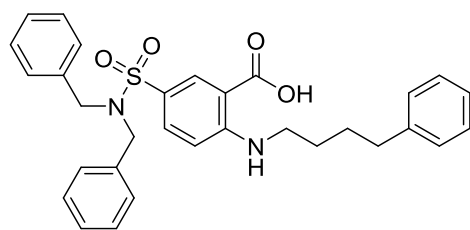
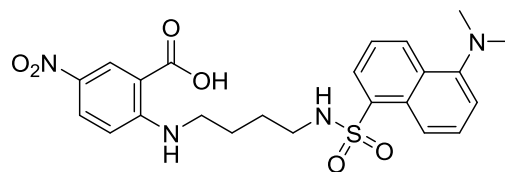
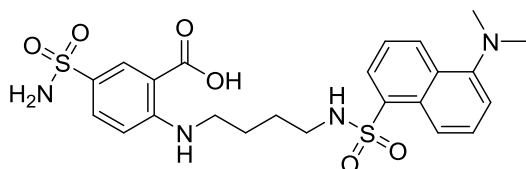
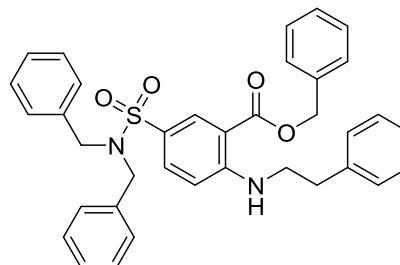
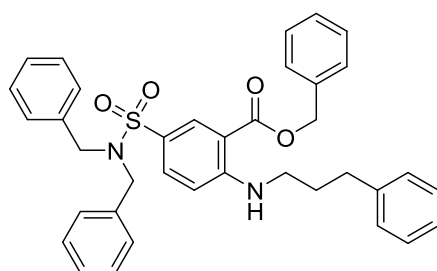
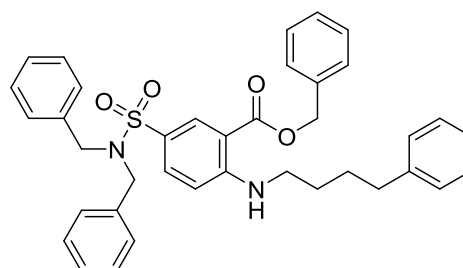
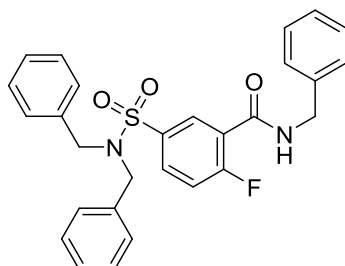
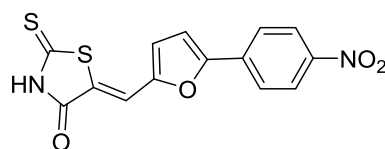
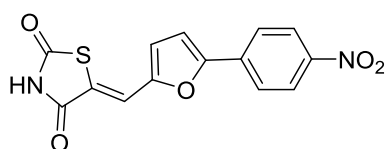
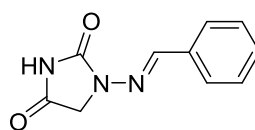
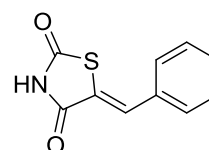
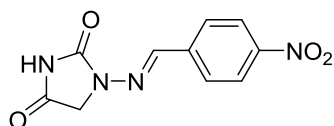
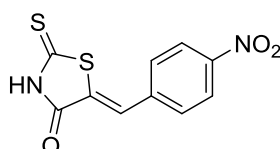
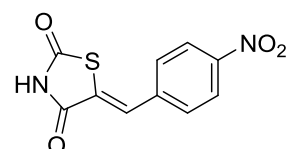
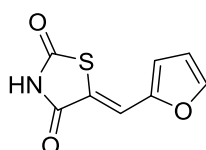
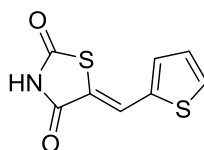
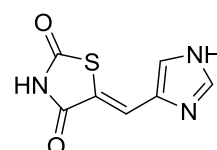


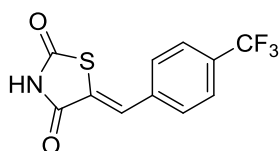
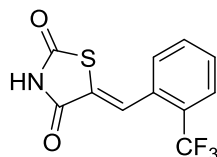
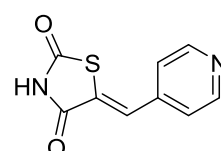
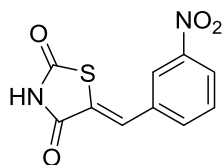
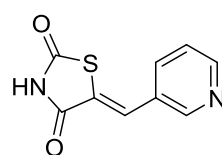
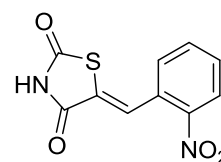
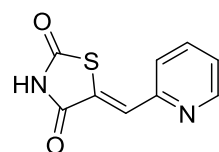
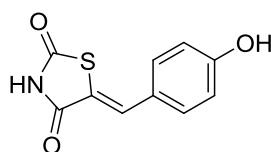
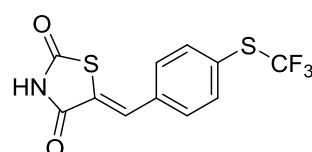
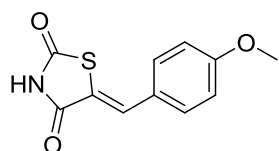
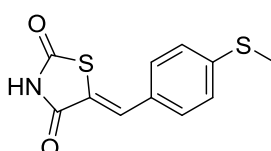
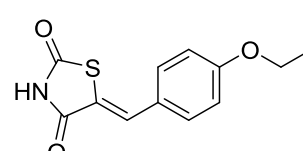
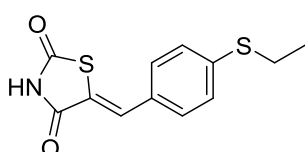
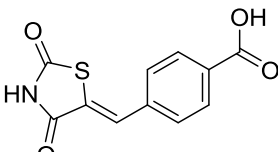
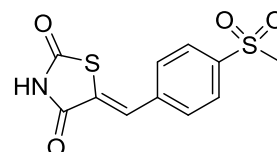
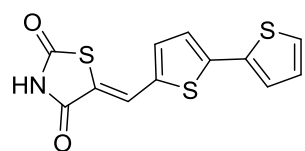
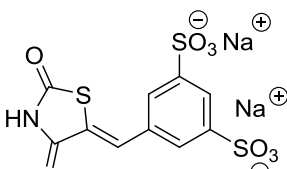
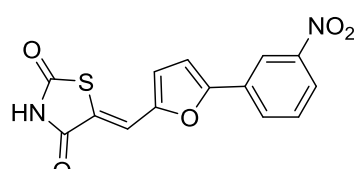
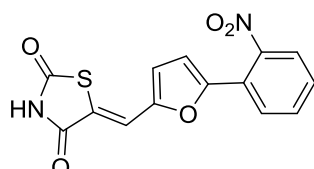
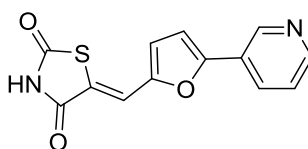
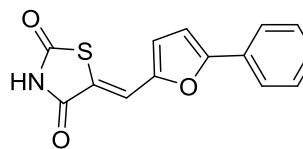
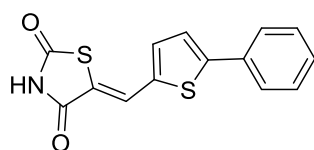
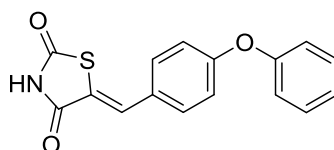
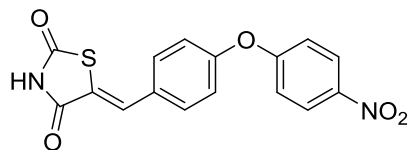
68, Schl-27005.2

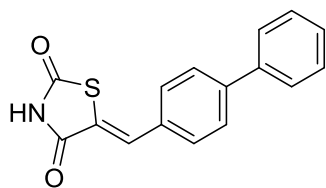
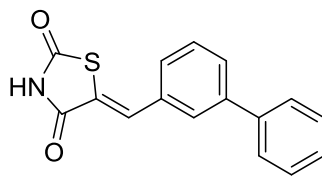
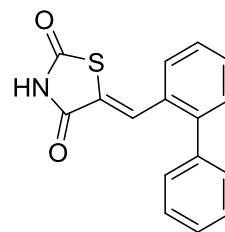
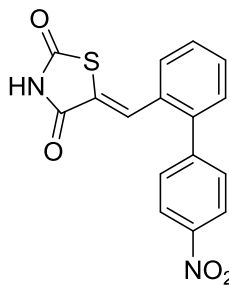
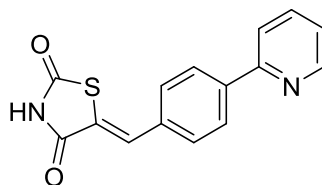
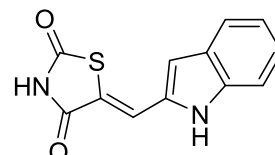
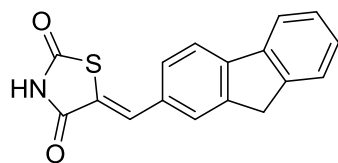
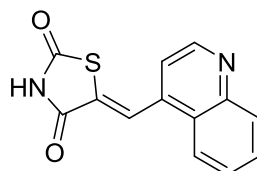
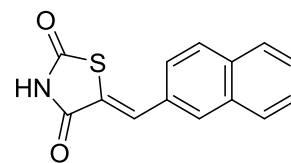
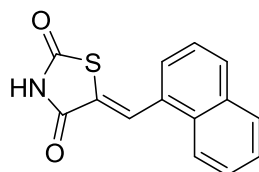
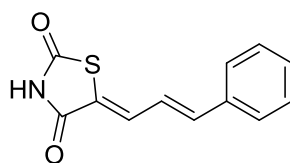
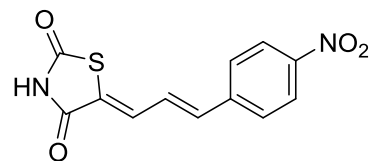
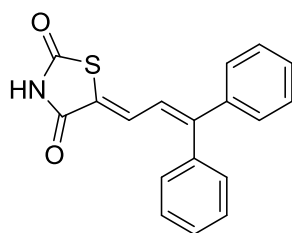
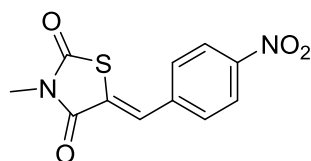
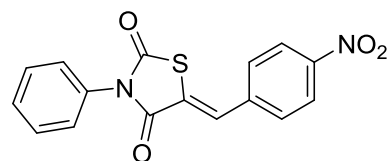


69, Schl-27005.3

**76, Schl-27012****87, Schl-27052****88, Schl-27053****89, Schl-27020****90, Schl-27091****91, Schl-27136****92, Schl-27021****93, Schl-27142****94, Schl-27141****95, Schl-27132****96, Schl-27143****97, Schl-27145****98, Schl-27092****99, Schl-27004.1****100, Schl-27004.2****101, Schl-27017****102, Schl-27232**

**103, Schl-27004.3****104, Schl-27016****105, Schl-27233****106, Schl-27003.1****107, Schl-27003.2****108, Schl-27003.3****109, Schl-27227****112, Schl-27109****113, Schl-27111****114, Schl-27191****115, Schl-27190****116, Schl-27192****117, Schl-27207****118, Schl-27160****119, Schl-27163****120, Schl-27199****121, Schl-27174**

**122, Schl-27215****123, Schl-27213****124, Schl-27177****125, Schl-27161****126, Schl-27176****127, Schl-27162****128, Schl-27175****129, Schl-27185****130, Schl-27202****131, Schl-27206****132, Schl-27203****133, Schl-27220****134, Schl-27204****135, Schl-27186****136, Schl-27209****137, Schl-27165****138, Schl-27201****139, Schl-27205****140, Schl-27171****141, Schl-27183****142, Schl-27170****143, Schl-27166****144, Schl-27210****145, Schl-27211**

**146, Schl-27169****147, Schl-27168****148, Schl-27173****149, Schl-27224****150, Schl-27184****151, Schl-27188****152, Schl-27195****153, Schl-27187****154, Schl-27180****155, Schl-27181****156, Schl-27221****157, Schl-27222****158, Schl-27208****159, Schl-27225****160, Schl-27200**

Literaturverzeichnis

- [1] World Health Organization, *World Malaria Report 2015* **2015**.
- [2] Medicines for Malaria Venture, World Health Organisation, "Global Malaria Mapper", zu finden unter <http://worldmaliareport.org/home>, abgerufen am: 31.01.2016.
- [3] A. Stich, *Pharmazie in unserer Zeit* **2009**, 38, 508–511.
- [4] M. Schlitzer, *ChemMedChem* **2007**, 2, 944–986.
- [5] World Health Organisation, "Status report on ACT resistance September 2015", zu finden unter www.who.int/malaria/publications/atoz/update-artemisinin-resistance-sep2015/en/, abgerufen am: 02.02.2016.
- [6] "Rote Liste online", zu finden unter <http://online.rote-liste.de/suche/hauptgruppe/22-3-B-1>, abgerufen am: 07.02.2016.
- [7] H. C. Hoppe, D. A. van Schalkwyk, U. I. M. Wiehart, S. A. Meredith, J. Egan, B. W. Weber, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2004**, 48, 2370–2378.
- [8] M. Schlitzer, *Pharmazie in unserer Zeit* **2009**, 38, 512–520.
- [9] T. Kimura, R. Shirakawa, N. Yaoita, T. Hayashi, K. Nagano, H. Horiuchi, *FEBS letters* **2014**, 588, 3673–3676.
- [10] M. L. Di Salvo, R. Contestabile, M. K. Safo, *Biochimica et biophysica acta* **2011**, 1814, 1597–1608.
- [11] C. D. Fitch, *Life sciences* **2004**, 74, 1957–1972.
- [12] a) P. M. O'Neill, G. H. Posner, *Journal of medicinal chemistry* **2004**, 47, 2945–2964; b) P. M. O'Neill, V. E. Barton, S. A. Ward, *Molecules* **2010**, 15, 1705–1721; c) M. del Pilar Crespo, T. D. Avery, E. Hanssen, E. Fox, T. V. Robinson, P. Valente, D. K. Taylor, L. Tilley, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2007**, 52, 98–109; d) J. Wang, C.-J. Zhang, W. N. Chia, C. C. Y. Loh, Z. Li, Y. M. Lee, Y. He, L.-X. Yuan, T. K. Lim, M. Liu et al., *Nat Comms* **2015**, 6, 10111; e) Y. Zhou, W. Li, Y. Xiao, *ACS Chem. Biol.* **2016**.
- [13] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H. J. Roth, *Medizinische Chemie. Targets - Arzneistoffe - chemische Biologie ; 191 Tabellen*, 2. Aufl., Dt. Apotheker-Verl., Stuttgart, **2010**.
- [14] H. J. Painter, J. M. Morrissey, M. W. Mather, A. B. Vaidya, *Nature* **2007**, 446, 88–91.
- [15] DTG, "Malariaphylaxe 2015", zu finden unter www.dtg.org, abgerufen am: 31.01.2016.
- [16] DTG, "S1-Leitlinie 042/001: Diagnostik und Therapie der Malaria. Version Oktober 2015", zu finden unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/042-001.html>, abgerufen am: 15.03.2016.
- [17] D. R. Hill, J. K. Baird, E. M. Parise, L. S. Lewis, E. T. Ryan, A. J. Magill, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2006**, 75, 402–415.
- [18] T. H. Ta, S. Hisam, M. Lanza, A. I. Jiram, N. Ismail, J. M. Rubio, *Malaria journal* **2014**, 13, 68.
- [19] Medicines for Malaria Venture, "The lifecycle of the malaria parasite", zu finden unter <http://www.mmv.org/malaria-medicines/parasite-lifecycle>, abgerufen am: 31.01.2016.
- [20] Robert Koch Institut, "RKI-Ratgeber für Ärzte. Malaria", zu finden unter www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Malaria.html, abgerufen am: 31.01.2016.

- [21] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; 264 Tabellen und 1357 Strukturformeln*, 9. Aufl., Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, **2008**.
- [22] a) A. G. Maier, B. M. Cooke, A. F. Cowman, L. Tilley, *Nature reviews. Microbiology* **2009**, 7, 341–354; b) E. Mundwiler-Pachlatko, H.-P. Beck, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2013**, 110, 19987–19994.
- [23] S. Baumeister, M. Winterberg, J. M. Przyborski, K. Lingelbach, *Protoplasma* **2010**, 240, 3–12.
- [24] K. Kirk, *Physiological Reviews* **2001**, 81, 495–537.
- [25] K. Kirk, A. M. Lehane, *The Biochemical journal* **2014**, 457, 1–18.
- [26] S. Baumeister, M. Winterberg, C. Duranton, S. M. Huber, F. Lang, K. Kirk, K. Lingelbach, *Molecular microbiology* **2006**, 60, 493–504.
- [27] M. Winterberg, E. Rajendran, S. Baumeister, S. Bietz, K. Kirk, K. Lingelbach, *Blood* **2012**, 119, 3604–3612.
- [28] S. A. Desai, *Cellular microbiology* **2012**, 14, 1003–1009.
- [29] T. F. Taraschi, D. Trelka, S. Martinez, T. Schneider, M. E. O'Donnell, *International Journal for Parasitology* **2001**, 31, 1381–1391.
- [30] H. M. Staines, A. Alkhalil, R. J. Allen, H. R. de Jonge, E. Derbyshire, S. Egée, H. Ginsburg, D. A. Hill, S. M. Huber, K. Kirk et al., *International Journal for Parasitology* **2007**, 37, 475–482.
- [31] H. M. Staines, J. C. Ellroy, K. Chibale, *Comb Chem High Throughput Screen* **2005**, 8, 81–88.
- [32] K. Kirk, H. A. Horner, *Biochem. J.* **1995**, 311, 761–768.
- [33] H. M. Staines, B. C. Dee, M. O'Brien, H.-J. Lang, H. Englert, H. A. Horner, J. Ellory, K. Kirk, *Molecular and Biochemical Parasitology* **2004**, 133, 315–318.
- [34] a) G. Bouyer, A. Cueff, S. Egée, J. Kmiecik, Y. Maksimova, E. Glogowska, P. G. Gallagher, S. L. Y. Thomas, *Blood* **2011**, 118, 2305–2312; b) F. Dzierszinski, A. Coppin, M. Mortuaire, E. Dewailly, C. Slomianny, J.-C. Ameisen, F. DeBels, S. Tomavo, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2002**, 46, 3197–3207; c) K. Kirk, H. A. Horner, D. J. Spillett, B. C. Elford, *FEBS letters* **1993**, 323, 123–128.
- [35] M. Kang, G. Lisk, S. Hollingworth, S. M. Baylor, S. A. Desai, *Molecular pharmacology* **2005**, 68, 34–40.
- [36] G. Lisk, M. Kang, J. V. Cohn, S. A. Desai, *Eukaryotic cell* **2006**, 5, 1882–1893.
- [37] J. R. L. Ehrenkranz, N. G. Lewis, C. R. Kahn, J. Roth, *Diabetes/metabolism research and reviews* **2005**, 21, 31–38.
- [38] A. Fallert-Müller (Hrsg.) *Lexikon der Biochemie*, Elsevier, München, **2005**.
- [39] I. Idris, R. Donnelly, *Diabetes, obesity & metabolism* **2009**, 11, 79–88.
- [40] a) C. Sanchez, *Nature reviews. Microbiology* **2011**, 9, 484; b) W. Nguitragool, A. A. B. Bokhari, A. D. Pillai, K. Rayavara, P. Sharma, B. Turpin, L. Aravind, S. A. Desai, *Cell* **2011**, 145, 665–677.
- [41] a) H. M. Said, Z. M. Mohammed, *Current opinion in gastroenterology* **2006**, 22, 140–146; b) S. Sahoo, M. K. Aurich, J. J. Jonsson, I. Thiele, *Frontiers in physiology* **2014**, 5, 91; c) H. M. Said, *J. Nutr.* **1999**, 129, 490–493; d) P. D. Prasad, S. Ramamoorthy, F. H. Leibach, V. Ganapathy, *Placenta* **1997**, 18, 527–533.
- [42] J. Nyalwidhe, S. Baumeister, A. R. Hibbs, S. Tawill, J. Papakrivos, U. Volker, K. Lingelbach, *The Journal of biological chemistry* **2002**, 277, 40005–40011.
- [43] a) G. Klebe, *Wirkstoffdesign. Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2009**; b) L. Rossetti, D. Smith, G. I.

- Shulman, D. Papachristou, R. A. DeFronzo, *J. Clin. Invest.* **1987**, *79*, 1510–1515;
c) J. Taton, A. Czech, P. Piatkiewicz, *Endokrynol. Pol.* **2010**, *61*, 303–310.
- [44] J. Niemand, P. Burger, B. K. Verlinden, J. Reader, A. M. Joubert, A. Kaiser, A. I. Louw, K. Kirk, O. Phanstiel, L.-M. Birkholtz, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2013**, *57*, 2874–2877.
- [45] Greger et al., US 4994493 A, **1991**.
- [46] P. Diaz, J. Xu, F. Astruc-Diaz, H.-M. Pan, D. L. Brown, M. Naguib, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4932–4947.
- [47] J. Hlaváč, M. Soural, P. Hradil, I. Fryšová, J. Slouka, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2004**, *41*, 633–636.
- [48] W. Vernier, W. Chong, D. Rewolinski, S. Greasley, T. Pauly, M. Shaw, D. Dinh, R. A. Ferre, S. Nukui, M. Ornelas et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 3307–3319.
- [49] F. P. Crisóstomo, T. Martín, R. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2181–2185.
- [50] M. Schlitzer, *Modellvorstellungen zur Struktur von potentiell biologisch aktiven 3-Aminorhodaninen und Synthese, Derivatisierung sowie Ringtransformationen dieser Zielverbindungen*, Marburg (Lahn), **1993**.
- [51] J. Kanaani, H. Ginsburg, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1991**, *36*, 1102–1108.
- [52] A. Alkhalil, J. V. Cohn, M. A. Wagner, J. S. Cabrera, T. Rajapandi, S. A. Desai, *Blood* **2004**, *104*, 4279–4286.
- [53] J. L. Meier, A. C. Mercer, H. Rivera, M. D. Burkart, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12174–12184.
- [54] G. Pasvol, R. J. Wilson, M. E. Smalley, J. Brown, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1978**, *72*, 87–88.
- [55] P. Toth, *Entwicklung von Antagonisten und inversen Agonisten für den Peroxisom Proliferator aktivierten Rezeptor Beta/Delta auf Basis der Struktur von GSK0660*, 1. Aufl., Verl. Dr. Hut, München, **2014**.
- [56] R. Brückner, *Organisch-chemisches Grundpraktikum. Grundlegende Synthesetechniken in der Themenfolge des Lehrbuchs "Reaktionsmechanismen - organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden"*, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, **2008**.
- [57] R. Glenn, A. Katritzky, E. Block, M. Shair, T. Ehlis, J. Lupia, US20020012639 A1, **2002**.
- [58] T. T. Denton, X. Zhang, J. R. Cashman, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 224–239.
- [59] J. Zhao, D. Yue, M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5288–5295.

Lebenslauf

Wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation „Funktionalisierte Inhibitoren der *New Permeability Pathways* in malariainfizierten Erythrozyten“ selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Ort, Datum, Unterschrift

Danksagung

Hiermit danke ich:

Prof. Dr. Martin “Scheffe” Schlitzer für die Möglichkeit der Promotion, die Übernahme des Erstgutachtens, die unkomplizierte Vertragsverlängerung und die staatlich nicht anerkannte Zusatzausbildung als Sekretärinnenassistentin. Außerdem dafür, dass ich seinen “Junior” niemals von der Schule abholen oder seinen Rasen mähen musste (einen Vorteil muss es ja haben nicht schon vor 20 Jahren promoviert zu haben...) und natürlich für das alljährliche Grillen unter Berücksichtigung der Bedürfnisse der Bauchscheibenfraktion.

Dr. Stefan Baumeister für die ungeahnte Übernahme des Zweitgutachtens, sowie die Durchführung der biologischen Testung, die geduldige und informative Erklärung des *assays* und das gut Zureden während des Zusammenschreibens.

Dem gesamten AK Schlitzer für die Unterstützung im Arbeitsalltag (hier gilt ein Teil meines Dankes auch den mir zugeteilten Praktikanten) und während der Phase des Zusammenschreibens, dabei besonders meinen Korrekturlesern. Dr. Inga Degenhardt, Dr. Marlene T. Barho und Eva-Maria Schäfer für die arbeitsfernen Gespräche im gemeinsamen Büro. Reiner Müller für die zuverlässige Organisation aller nötigen Arbeitsutensilien, das Hütebasteln und die Torten seiner Mutter. Allen für die gemeinsamen Ausflüge, Geburtstagskuchen und Beurteilungen verschiedener hydroxygruppenhaltiger Stoffgemische.

Regina Gerlach-Riehl für die stets zuverlässige und superschnelle Organisation sämtlicher benötigter Räume für Vorlesungen, Seminare, Klausuren und Praktika.

Dem AK Klebe für die Erlaubnis die Mikrowelle benutzen zu dürfen, die absolut essenziell für den Erfolg meiner Arbeit war!

Floris “Elsi” van Elsäcker für seine Hilfsbereitschaft, die Einweisung in die Bedienung der Geräte im 3. Stock und seinen Einsatz bei der Trennung des 3 Jahre alten IS 85 (nur so konnte ich neben dem Zusammenschreiben doch noch die Unzulänglichkeit einer unkollegialen Kollegin korrigieren).

Katharina Elsässer für die schnelle biologische Testung und Ergebnisauswertung eben jener Substanz.

Dem AK Steinmetzer für die Erlaubnis zwei analytische Chromatogramme auf seiner HPLC mit RP-18 Säule aufzunehmen.

Den Mitarbeitern der Serviceabteilungen, darunter v.a. Stefan Newel und Nina Zitzer, für die vielen, mühsamen Versuche meine Substanzen trotz der technischen Beschränkungen des Fachbereichs zu vermessen.

Christina Busch für die Unterstützung während des Zusammenschreibens.

Daniel Al Hinn und Stephan Morys für das Entwickeln und Weitergeben des “Metoclopramid-Fließmittels” im Arzneimittelanalytik-Praktikum während des gemeinsamen Studiums.

Dem Reaktor.

Coca Cola.